

دگرگونش

Evolution



@degar_goonesh



degar.goonesh

Mahsa badiiee

مهسا بدیعی

فرگشت یک فکت علمی است

Biology
Campbell

کتاب مرجع

بیولوژی کمپبل



ویرایش نهم - 2011

ژنتیک
3G
Genetics

ریس • اوری • کاین
واسرمن • مینورسکای • جکسون



ترجمه:
خانہ زیست شناسی

دگرگونش

Evolution



@degar_goonesh

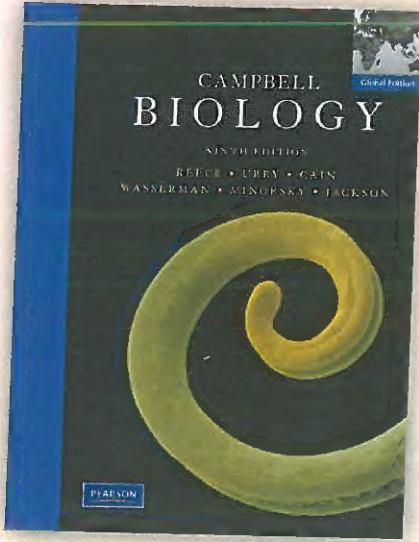


degar.goonesh

Mahsa badiiee

مهسا بدیعی

فرگشت یک فکت علمی است



کتاب مربع

بیولوژی کمپبل

جلد سوم: ژنتیک

ویرایش نهم - ۲۰۱۱

ریس • اوری • کاین
واسرمن • مینورسکای • جکسون

مترجمین:

علی سینا شاهی
ساره زیدآبادی
مرضیه صالحی جهرمی
مصطفی نجفی
اقدس حسینی

ویراستاران:

مصطفی پویان
سعید فردی
محمد ابراهیمی

زیر نظر:

دکتر سامان حسینخانی
(عضو هیات علمی دانشگاه تربیت مدرس)

عنوان و نام پدیدآور	کتاب مرجع بیولوژی کمپبل / نویسندگان ریس ... [و دیگران]؛ گروه ترجمه: مصطفی پویان ... [و دیگران]؛ گروه ویراستاری: مصطفی پویان، سعید فردی، محمد ابراهیمی؛ زیر نظر: سامان مسینفانی
مشخصات نشر	تهران - خانه زیست‌شناسی، ۱۳۹۱.
مشخصات ظاهری	مصور، جدول، نمودار؛ ۲۹×۲۲ سم.
شابک	ع. ۱ / ۹۰۰۰۰ ریال؛ ۵-۸۳-۲۶۰۵-۹۶۴-۹۷۸ ع. ۲ / ۱۴۰۰۰۰ ریال؛ ۸-۸۲-۲۶۰۵-۹۶۴-۹۷۸ ع. ۳ / ۲۰۰۰۰۰ ریال؛ ۶-۹۹-۲۶۰۵-۹۶۴-۹۷۸
وضعیت فهرست‌نویسی	فیا
یادداشت	عنوان اصلی: Campbell biology, 9th.ed. 2011
یادداشت	نویسندگان ریس، اوری، کاین، واسرمن، مینورسکی، مکسون.
یادداشت	گروه ترجمه: مصطفی پویان، علی‌سینا شاهی، شهریار سعیدیان، علیرضا صالحی نوده ... [و دیگران]
یادداشت	در ویراسته‌های قبلی نیل کمپبل سرشناسه بوده است.
یادداشت	ع. ۲ و ۳ (پاپ اول: ۱۳۹۱) (فیا).
مندرجات	ع. ۱. شیمی میات - ع. ۲. سلول - ع. ۳. ژنتیک
موضوع	زیست‌شناسی
شناسه افزوده	ریس، جین Reece, Jane B
شناسه افزوده	کمپبل، نیل، ۱۹۴۶- Campbell, Neil A
شناسه افزوده	پویان پهنه‌کلانی، مصطفی، ۱۳۵۱-، مکرهم، ویراستار
شناسه افزوده	فردی، سعید، ۱۳۵۴-، ویراستار
شناسه افزوده	ابراهیمی، محمد، ۱۳۴۵-، ویراستار
شناسه افزوده	مسینفانی، سامان، ناظر
شناسه افزوده	خانه زیست‌شناسی
رده‌بندی کنگره	۱۳۹۱ ب ۸ ک ۸ / ۲ / ۳۰۸ QH
رده‌بندی دیوئی	۵۷۰
شماره کتابشناسی ملی	۲۷۴۰۰۹۲



کتاب مرجع بیولوژی کمپبل (جلد سوم: ژنتیک)

نام کتاب:	کتاب مرجع بیولوژی کمپبل
مؤلفین:	جین ریس و همکاران
ترجمه:	گروه مترجمین خانه زیست‌شناسی
ویراستار:	گروه ویراستاری خانه زیست‌شناسی
زیر نظر:	دکتر سامان حسین‌خان
ناشر:	خانه زیست‌شناسی
ناشر همکار:	منتشران
نوبت چاپ:	هشتم / ۱۳۹۸
مروفینی و صفحه‌آرایی:	ناهید پیدایی - مصطفی مرادی
ناظر چاپ:	علیرضا قربانزاده
لیتوگرافی / چاپ / صحافی:	فروز / کاری / ثامن الائم
طراح و گرافیکست:	امید عرفانی
شابک:	۹۷۸-۹۶۴-۲۶۰۵-۹۹-۶
شمارگان:	۵۰۰۰ نسخه
قیمت:	۷۰۰۰ تومان

تهران، خیابان انقلاب، خیابان فخررازی، خیابان امید نظری غربی، پلاک ۸۳
کدپستی: ۱۱ ۳۵ ۷۳ ۱۴ ۱۳ شماره های تماس: ۲۸ ۷۱ ۴۱ ۶۶ - ۴۷ ۷۷ ۴۷ ۶۶ - ۳۳ ۴۳ ۴۱ ۴۶

پروفسور نیل کمپبل

(Neil A. Campbell)

پروفسور نیل آ. کمپبل، نویسنده کتاب معروف "Biology" و محقق برجسته دانشگاه کالیفرنیا، در ۲۱ اکتبر ۲۰۰۴ در بیمارستان "Redland" پس از تحمل رنج حاصل از نارسایی قلبی، درگذشت. وی در هنگام مرگ ۵۸ سال داشت. پروفسور کمپبل دکترایش را در شاخه علوم گیاهی و در سال ۱۹۷۵ از دانشگاه کالیفرنیا دریافت کرد. وی سپس در کالج Pomona، دانشگاه Cornell و نیز کالج San Bernardino مشغول به تدریس شد تا اینکه در سال ۱۹۸۹ به گروه زیست‌شناسی دانشگاه کالیفرنیا پیوست. وی در تمامی این دانشگاه‌ها و دانشکده‌ها به عنوان متخصص در آموزش زیست‌شناسی مشغول به فعالیت بود.

دکتر جودی هالت، پروفسور و رئیس دپارتمان علوم گیاهی دانشگاه کالیفرنیا می‌گوید: «دکتر کمپبل با بسیاری از دانشمندان و بزرگان زمان ما دوست بود. وی حامی سخاوتمندی برای کارکنان، دانشجویان و دپارتمان علوم گیاهی بود».



مهارت تألیف و ایثار و از خودگذشتگی دکتر کمپبل در آموزش زیست‌شناسی، بر معروفیت گروه زیست‌شناسی دانشگاه کالیفرنیا افزود. دکتر کمپبل یقیناً به خاطر نوشتن کتاب‌های معروف Biology در سطح بین‌المللی مشهور است. به گفته پیرسون و بنجامین کامینگز، ناشران کتاب‌های کمپبل، از زمان معرفی کتاب Biology در سال ۱۹۸۷، در حدود ۷۰٪ زیست‌شناسان، پزشکان، بیوتکنولوژیست‌ها و در حدود ۱۰۰٪ از معلمان زیست‌شناسی زیر ۴۰ سال، کتاب Biology را به عنوان کتاب درسی خود انتخاب کرده‌اند. در بخش دانش‌آموزی نیز تخمین زده می‌شود که هر ساله بیش از نیم میلیون دانش‌آموز در سراسر جهان از کتاب Biology کمپبل استفاده کنند.

دکتر آنتونی هانگ، پروفسور زیست‌شناسی مولکولی و سلول گیاهی در دپارتمان زیست‌شناسی دانشگاه کالیفرنیا، در مورد تأثیر پروفسور کمپبل بر حوزه زیست‌شناسی و آموزش علوم زیستی می‌گوید:

«کتاب‌هایش چنان معروفند که ماه گذشته، زمانی که برای شرکت در سمیناری در تایوان بودم، سه ویرایش چینی مختلف از کتاب‌هایش را دیدم. هر جا که می‌روم، وقتی می‌گویم از دانشگاه کالیفرنیا هستم، مردم از من می‌پرسند، آیا دکتر کمپبل را می‌شناسم؟»

کتاب‌های بیولوژی کمپبل تا کنون به بیش از ۹ زبان زنده دنیا ترجمه شده است. پس از مرگ دکتر کمپبل، از طرف خانواده‌اش درخواست می‌شود تا به جای اهدای تاج گل، هزینه‌اش را برای کمک به بودجه تحقیقاتی دانشجویانش، به حساب دانشگاه کالیفرنیا واریز کنند. در سال ۲۰۱۱ گروه مؤلفین کتاب Biology، به پاس سال‌ها خدمات ارزشمند نیل کمپبل در زمینه آموزش زیست‌شناسی، از ویرایش نهم، عنوان کتاب را به CAMPBELL BIOLOGY تغییر داده است.

روحش شاد و راهش پر رهرو باد

درباره نویسندگان



تیم نویسندگان نهمین ویرایش بیولوژی کمپبل، نشان‌دهنده گروهی از متخصصین بنام در شاخه‌های مختلف زیست‌شناسی است. یقیناً یکی از دلایل موفقیت این کتاب در جهان، همین گروه منحصربه‌فرد می‌باشد.

Jane B. Reece



جین ریس، سرگروه تیم نویسندگان نهمین ویرایش، همکار نیل کمپبل بود. وی در تمام ویرایش‌های کتاب بیولوژی کمپبل شرکت داشته است. پیش‌تر، جین ریس در کالج Middlesex County و کالج Queensborough Community زیست‌شناسی عمومی را تدریس می‌کرد. وی دارای مدرک لیسانس بیولوژی از دانشگاه هاروارد، فوق‌لیسانس میکروبیولوژی از دانشگاه Rutgers، و دکترای باکتریولوژی از دانشگاه کالیفرنیا است. ریس هنگامی که دانشجوی دکتری و فوق دکتری بود، بر روی نوترکیبی ژنتیکی در باکتری‌ها تحقیق می‌کرد. وی علاوه بر این کتاب، نویسنده کتاب‌های *Essential Biology*، *Biology: Concepts & Connections* و *The World of the Cell* می‌باشد.

Michael L. Cain



مایکل کاین (بخش‌های ۴ و ۵) یک زیست‌شناس تکاملی و اکولوژیست است که اکنون به‌طور تمام وقت مشغول تألیف می‌باشد. مایکل دارای لیسانس زیست‌شناسی و ریاضی از کالج Bowdoin، مدرک فوق‌لیسانس زیست‌شناسی از دانشگاه Brown، و

دارای درجه دکتری اکولوژی و زیست‌شناسی تکاملی از دانشگاه Cornell می‌باشد. وی در دانشگاه نیومکزیکو و مؤسسه تکنولوژی Rose-Hulman، گستره وسیعی از دوره‌های تدریس، از جمله زیست‌شناسی عمومی، اکولوژی، تکامل، و زیست‌شناسی حفظ ذخایر زیستی را تدریس می‌کرده است. مایکل کاین نویسنده ده‌ها مقاله علمی درباره موضوعاتی چون رفتار گیاه‌خواری در حشرات، پراکنش دوربرد دانه‌ها، و گونه‌زایی در جیرجیرک‌ها است. وی علاوه بر کارش در بیولوژی کمپبل، ناظر تألیف یک کتاب مرجع در زمینه اکولوژی است.

Lisa A. Urry



لیزا یوری (فصل ۱ و بخش‌های ۳-۱)، یک زیست‌شناس تکوینی و رئیس کنونی دپارتمان بیولوژی در کالج Mills است. لیزا پس از فارغ‌التحصیلی از دانشگاه Tufts در بیولوژی، دکترای خود را در زیست‌شناسی تکوینی و مولکولی در مؤسسه تکنولوژی ماساچوست (MIT) تکمیل کرد. وی تعدادی مقالات تحقیقی منتشر کرده است، که بیش‌تر آنها بر روی بیان ژن طی تکوین جنینی و لاروی در خارپوستان دریایی متمرکز هستند. لیزا همچنین عمیقاً متعهد به اعطای فرصت برای زنان در تحقیق و آموزش علوم است.



Steven A. Wasserman

استیون واسرمن (بخش ۷)، پروفیسور دانشگاه کالیفرنیا سان دیه‌گو (UCSD) است. وی لیسانس زیست‌شناسی خود را از دانشگاه هاروارد و دکترای خود را در علوم زیستی از MIT گرفت. استیو از طریق تحقیق بر روی مکانیسم‌های تنظیمی در مگس دروزفایلا، وارد

زمینه‌های زیست‌شناسی تکوینی، تولیدمثل و ایمنی شد. وی در حال حاضر در دانشگاه پزشکی تگزاس و UCSD، ژنتیک، تکوین و فیزیولوژی را برای دانشجویان پزشکی تدریس می‌کند. او همچنین مشاور و راهنمای پایان‌نامه بیش از ده‌ها دانشجوی دکترا بوده است.



Robert B. Jackson

رابرت جکسون (بخش ۸)، پروفیسور بیولوژی و رئیس علوم محیطی در دانشگاه Duke است. رابرت دارای مدرک مهندسی شیمی از دانشگاه Rice، فوق‌لیسانس در اکولوژی و آمار و دکترای اکولوژی از دانشگاه Utah State است. رابرت برای سالیان زیادی برنامه دانشگاه

Duke را در زمینه اکولوژی رهبری کرد. وی جوایز متعددی را دریافت کرده است که از جمله آن جایزه Presidential Early Career Award در زمینه علوم و مهندسی از مؤسسه ملی علوم می‌باشد. رابرت جکسون از نوشتن به سبک پاپ لذت می‌برد. او علاوه بر این، یک کتاب تجاری درباره محیط (The Earth Remains Forever) و دو کتاب شعر برای بچه‌ها (Weekend mischief و Animal Mischief) منتشر کرده است.



Peter V. Minorsky

پیتر مینورسکای (بخش ۶)، پروفیسور کالج Mercy در نیویورک است؛ وی در آنجا تکامل، اکولوژی، گیاه‌شناسی، و زیست‌شناسی عمومی را تدریس می‌کند. پیتر لیسانس زیست‌شناسی خود را از کالج Vassar و دکترای خود را در گرایش فیزیولوژی گیاهی از دانشگاه Cornell

دریافت کرد. او همچنین نویسنده علمی مجله Plant Physiology است. پیتر پس از فلوشیپ فوق دکترا در دانشگاه ویسکانسین، در کالج Kenyon، کالج Union، دانشگاه Western Connecticut State، و کالج Vassar مشغول به تدریس شد. وی در حقیقت یک الکتروفیزیولوژیست است که پاسخ گیاهان به استرس را مطالعه می‌کند. پیتر در سال ۲۰۰۸ به خاطر شیوه منحصر به فردش در آموزش، جایزه ویژه بهترین روش تدریس را از آن خود کرده است.

پیشگفتار

راستی که امروز چه راحت راجع به کتاب‌های *بیولوژی* صحبت می‌کنیم؛ کمپبل، سولومون، لایف، میدرا! کتاب‌هایی که در زمان‌های نه‌چندان دور برای دبیران و دانش‌آموزان ما اصلاً شناخته شده نبودند. اکنون در سال ۲۰۱۲ کتاب کمپبل ۲۰۱۱ را ترجمه و با کیفیتی کاملاً متفاوت تقدیم شما دوستان می‌کنیم. باور کنید این فراتر از یک موفقیت بزرگ است؛ شاید بشود گفت یک اتفاق منحصر به فرد و ممتاز در زیست‌شناسی کشور! ارزش و تأثیر این حرکت خانه زیست‌شناسی بسیار فراتر از چارچوب المپیاد، کنکور و دبیرستان است. در بسیاری از دانشگاه‌های کشور زیست‌شناسی عمومی را از روی کمپبل تدریس می‌کنند. حتی در سال گذشته در آزمون‌های فوق‌لیسانس و دکتری وزارت علوم نیز سؤال‌های درس زیست‌شناسی عمومی بر اساس کتاب *بیولوژی* کمپبل طراحی و برگزار شده است. راستی چرا این کتاب تا این حد در میان زیست‌شناسان محبوب شده است؟

آنچه که باعث این همه اتفاقات میمون و ارزشمند شده است جایگاه جهانی این کتاب، محتوای علمی آن و زاویه نگاه متفاوت آن است! چگونه می‌شود که یک کتاب تا این حد در دنیا خواهان پیدا می‌کند؟

به طوری که امروز تخمین زده می‌شود بیش از نیم‌میلیون دانش‌آموز در سراسر جهان از کتاب کمپبل استفاده می‌کنند و اینچنین است که امروز در جامعه زیست‌شناسی کشور، *بیولوژی* کمپبل تبدیل به یک فرهنگ شده است! *فرهنگی* دوست‌داشتنی، علمی و تأثیرگذار.

نکته برجسته و مورد علاقه خانه زیست‌شناسی در این کتاب، نمونه پژوهش‌های مطرح در هر فصل است. پژوهش‌هایی که به طور عمده در سال‌های ۲۰۰۰ به بعد در مجلات فوق‌العاده معتبری چون *Nature* و *Science* به چاپ رسیده است. متأسفانه شاید امروز برای اساتید، دانشجویان و مراکز تحقیقاتی ما چاپ یک مقاله پژوهشی در مجله *Nature* یک آرزوی دست‌نیافتنی باشد. سعی کردیم این پژوهش‌ها و منابع آن کاملاً ویژه باشد تا از دوره دبیرستان دانش‌آموزان ما با این گونه مجلات آشنایی کامل داشته باشند؛ کاری که در دیگر نقاط دنیا انجام می‌دهند. در معرفی این پژوهش‌ها و مجلات به شدت نیازمند همراهی دبیران محترم هستیم.

و اما کتاب مرجع *بیولوژی* کمپبل مهم‌ترین نوشته *Neil A. Campbell* است که پس از درگذشت وی توسط *Reece* و همکاران، ویرایش و چاپ شده است. این کتاب بی‌نظیر در هشت موضوع متفاوت به بررسی دنیای زنده می‌پردازد. شیمی حیات، سلول، ژنتیک، مکانیسم تکامل، تاریخچه تکامل و تنوع زیستی، ساختار و عمل گیاهان، ساختار و عمل جانوران و اکولوژی موضوعاتی هستند که هر یک در چندین فصل و با زیبایی‌های کاملاً منحصر به فرد مورد بررسی دقیق قرار گرفته‌اند.

خانه زیست‌شناسی بر اساس استراتژی نیاز دانش‌پژوهان و قدرت خرید متفاوت آنها، این کتاب ارزشمند و مرجع را در هشت جلد جداگانه و با عناوین ذکر شده تقدیم علاقمندان خواهد کرد.

فهرست مطالب

فصل ۱۳ میوز و چرخه‌های زندگی جنسی



۱۳-۱ فرزندان از طریق کروموزوم‌ها ژن‌ها را از والدین

دریافت می‌کنند ۲۹۸

وراثت ژن‌ها ۲۹۸

مقایسه تولیدمثل جنسی و غیرجنسی ۲۹۸

۱۳-۲ لقاح و میوز در چرخه‌های زندگی جنسی تناب

دارند ۲۹۹

مجموعه‌های کروموزوم‌ها در سلول‌های انسان ۲۹۹

رفتار مجموعه‌های کروموزومی در چرخه زندگی انسان ۳۰۱

انواع چرخه‌های زندگی جنسی ۳۰۲

۱۳-۳ میوز، تعداد مجموعه‌های کروموزومی را از دیپلوئید به

هاپلوئید کاهش می‌دهد ۳۰۳

مراحل میوز ۳۰۳

مقایسه میتوز و میوز ۳۰۷

۱۳-۴ تنوع ژنتیکی حاصل از چرخه‌های زندگی جنسی در

تکامل نقش دارد ۳۰۷

منشأ گوناگونی ژنتیکی بین زاده‌ها ۳۰۸

جور شدن مستقل کروموزوم‌ها ۳۰۸

کراسینگ‌اور ۳۰۹

لقاح تصادفی ۳۰۹

اهمیت تکاملی تنوع ژنتیکی در جمعیت‌ها ۳۰۹

فصل ۱۴ مندل و ایده ژن



۱۴-۱ مندل با داشتن رویکردی علمی توانست دو قانون

وراثت را کشف کند ۳۱۴

رویکرد تجربی و کمی مندل ۳۱۴

قانون تفکیک ژن‌ها ۳۱۵

مدل مندل ۳۱۶

واژه‌های کاربردی ژنتیک ۳۱۸

آمیزش آزمون ۳۱۹

قانون جور شدن مستقل ژن‌ها ۳۲۰

۱۴-۲ وراثت مندلی تابع قوانین احتمالات است ۳۲۲

قوانین ضرب و جمع مربوط به آمیزش‌های مونوهیبریدی ۳۲۲

حل مسائل پیچیده ژنتیکی توسط قوانین احتمالات ۳۲۳

۱۴-۳ الگوهای وراثتی، اغلب پیچیده‌تر از آن هستند که توسط

ژنتیک ساده مندلی قابل پیش‌بینی باشند ۳۲۴

بسط ژنتیک مندلی در مورد صفات تک‌ژنی ۳۲۴

درجه‌های غالبیت ۳۲۴

رابطه بین غالبیت و فنوتیپ ۳۲۵

فراوانی آلل‌های غالب ۳۲۶

چنداللی ۳۲۶

چندشکلی (پلیوتروپی) ۳۲۶

بسط ژنتیک مندلی به صفات دویا چند ژنی ۳۲۷

اپی‌ستازی ۳۲۷

وراثت چندژنی ۳۲۷

طبیعت و تربیت: اثر محیط بر فنوتیپ ۳۲۸

ترکیب دیدگاه مندلی وراثت با تنوع ۳۲۹

۱۴-۴ بسیاری از صفات انسان از الگوی‌های وراثتی مندل پیروی

می‌کنند ۳۲۹

بررسی دودمانه ۳۳۰

اختلالات وراثتی مغلوب ۳۳۱

رفتار آلل‌های مغلوب ۳۳۱

سیستیک فایبروزیس ۳۳۲

گلیول قرمز داسی‌شکل ۳۳۲

اختلالات وراثتی غالب ۳۳۳

بیماری هانتینگتون ۳۳۴

اختلالات چندعاملی ۳۳۴

آزمایش و مشاوره ژنتیک ۳۳۴

مشاوره بر پایه ژنتیک مندلی و قوانین احتمال ۳۳۴

آزمایش‌هایی برای شناسایی ناقل‌ها ۳۳۵

آزمایش‌های مربوط به جنین ۳۳۵

غربالگری کودکان تازه متولدشده ۳۳۷

شواهدی که نشان می‌دهد DNA ویروسی می‌تواند برای سلول‌ها
برنامه‌ریزی کند ۳۶۹

شواهد بیش‌تر مبنی بر اینکه DNA ماده ژنتیک است ۳۷۰

ساختن یک مدل ساختاری برای DNA: تحقیق علمی ۳۷۱

۲-۱۶ پروتئین‌های متعددی در همانندسازی و ترمیم DNA نقش دارند ۳۷۴

اصل اساسی: جفت‌شدن بازها با یک رشته الگو ۳۷۴

همانندسازی DNA در یک نگاه دقیق‌تر ۳۷۶

محل آغاز همانندسازی ۳۷۷

ساخت یک رشته DNA تازه ۳۷۷

طول شدن ناهمسو ۳۷۸

کمپلکس همانندسازی DNA ۳۸۰

ویرایش و ترمیم DNA ۳۸۱

همانندسازی دو انتهای مولکول DNA ۳۸۲

۳-۱۶ یک کروموزوم شامل یک مولکول DNA است که توسط پروتئین‌ها بسته‌بندی شده است ۳۸۴



فصل ۱۷ از ژن تا پروتئین

۱-۱۷ ژن‌ها از طریق رونویسی و ترجمه، پروتئین‌ها را تعیین می‌کنند ۳۹۲

شواهدی از مطالعات اختلالات متابولیسمی ۳۹۲

انواع چشم‌یافته‌های غذایی در نوروسپورا: تحقیق علمی ۳۹۲

محصولات بیان ژن: یک داستان ناتمام ۳۹۴

اصول اساسی رونویسی و ترجمه ۳۹۴

رمزگان ژنتیکی ۳۹۵

کدون‌ها: بازهای سه‌گانه ۳۹۵

رمزگشایی کد ژنتیکی ۳۹۷

تکامل رمزگان ژنتیکی ۳۹۸

۲-۱۷ نگاهی دقیق‌تر به رونویسی: فرایند ساخت RNA از روی DNA ۳۹۹

عوامل مولکولی رونویسی ۳۹۹

ساخت یک رونوشت RNA ۴۰۰

اتصال RNA پلی‌مراز و آغاز رونویسی ۴۰۰

طول شدن رشته RNA ۴۰۰

پایان رونویسی ۴۰۱

۳-۱۷ سلول‌های یوکاریوتی، RNA را پس از رونویسی تغییر می‌دهند ۴۰۲

تغییرات نواحی انتهایی RNA پیک ۴۰۲

ژن‌های گسسته و پیرایش RNA ۴۰۳

ریبوزیم‌ها ۴۰۴

اهمیت عملکردی و تکاملی اینترون‌ها ۴۰۴



فصل ۱۵ اساس کروموزومی وراثت

۱-۱۵ اساس فیزیکی وراثت مندلی بر مبنای رفتار کروموزوم‌هاست ۳۴۳

شواهد تجربی مورگان: تحقیق علمی ۳۴۵

جاندار منتخب (آزمایشگاهی) مورگان ۳۴۵

ارتباط دادن رفتار آلل‌های ژن با رفتار جفت کروموزوم‌ها ۳۴۶

۲-۱۵ ژن‌های وابسته به جنس، الگوی وراثتی منحصربه‌فردی دارند ۳۴۷

اساس کروموزومی جنسیت ۳۴۷

وراثت ژن‌های وابسته به X ۳۴۸

غیرفعال‌شدن کروموزوم X در پستانداران ماده ۳۴۹

۳-۱۵ ژن‌های پیوسته تمایل دارند باهم به ارث برسند زیرا آنها نزدیک به هم و بر روی یک کروموزوم واقع شده‌اند ۳۵۱

وراثت ژن‌های پیوسته چگونه است؟ ۳۵۱

نوترکیبی ژنتیکی و پیوستگی ۳۵۱

نوترکیبی ژن‌های غیر پیوسته: جورشدن مستقل کروموزوم‌ها ۳۵۱

نوترکیبی ژن‌های پیوسته: کراسینگ‌اور ۳۵۳

نقشه‌یابی فاصله بین ژن‌ها با استفاده از داده‌های نوترکیبی:
تحقیق علمی ۳۵۴

۴-۱۵ تغییر در تعداد یا ساختار کروموزوم‌ها موجب برخی اختلالات ژنتیکی می‌شود ۳۵۶

تعداد غیرطبیعی کروموزوم‌ها ۳۵۶

تغییر در ساختار کروموزوم‌ها ۳۵۷

اختلالات مربوط به تغییر در کروموزوم‌های انسانی ۳۵۸

نشاتگان داون (تری‌زومی ۲۱) ۳۵۸

انیوپلوئیدی در کروموزوم‌های جنسی ۳۵۹

اختلالات مربوط به تغییرات ساختاری کروموزوم‌ها ۳۵۹

۵-۱۵ برخی از الگوهای وراثتی مغایر با وراثت استاندارد مندلی هستند ۳۶۰

نقش‌پذیری ژنومی ۳۶۰

وراثت ژن‌های اندامک‌ها ۳۶۱



فصل ۱۶ اساس مولکولی وراثت

۱-۱۶ DNA ماده ژنتیک است ۳۶۷

جستجوی ماده ژنتیک: تحقیق علمی ۳۶۷

شواهدی برای این موضوع که DNA می‌تواند باکتری‌ها را ترانسفورم
کند ۳۶۸

۴-۱۷ نگاهی دقیق‌تر به ترجمه: فرایند ساخت پلی‌پپتید از

روی RNA ۴۰۵

اجزای مولکولی ترجمه ۴۰۶

ریبوزوم‌ها ۴۰۸

ساخت یک پلی‌پپتید ۴۰۹

اتصال ریبوزوم و آغاز ترجمه ۴۱۰

طول شدن رشته پلی‌پپتیدی ۴۱۰

پایان ترجمه ۴۱۱

پلی‌ریبوزوم ۴۱۱

تکمیل و هدف‌گیری پروتئین فعال ۴۱۲

تاخوردگی پروتئین و تغییرات پس از ترجمه ۴۱۲

هدف‌گیری پلی‌پپتید به یک مکان اختصاصی ۴۱۳

۵-۱۷ چش در یک یا چند نوکلئوتید می‌تواند عملکرد و

ساختار پروتئین را تحت تأثیر قرار دهد ۴۱۴

انواع چش‌های نقطه‌ای ۴۱۵

جانشینی‌ها ۴۱۵

حذف و اضافه ۴۱۶

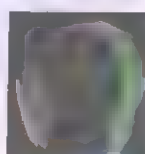
عوامل چش‌زا ۴۱۷

۶-۱۷ با آن‌که بیان ژن در میان حوزه‌های مختلف حیات

متفاوت است، مفهوم ژن جهانی می‌باشد ۴۱۸

مقایسه بیان ژن در باکتری‌ها، آرکی باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها ۴۱۸

ژن چیست؟ بازگشت به پرسش نخست ۴۱۹



فصل ۱۸ تنظیم بیان ژن

۱-۱۸ باکتری‌ها اغلب از طریق تنظیم رونویسی، به تغییرات

محیطی واکنش نشان می‌دهند ۴۲۴

اپران: مفهوم پایه ۴۲۴

اپران‌های قابل سرکوب و القاپذیر: دو روش تنظیم منفی ژن ۴۲۶

تنظیم مثبت ژن ۴۲۸

۲-۱۸ بیان ژن‌های یوکاریوتی در مراحل متعددی قابل تنظیم

است ۴۲۹

بیان ژنی متفاوت ۴۲۹

تنظیم ساختار کروماتین ۴۳۰

تغییر هیستون‌ها ۴۳۰

متیلاسیون DNA ۴۳۱

توارث اپی‌ژنتیک ۴۳۱

تنظیم شروع رونویسی ۴۳۲

ساختار یک ژن یوکاریوتی معمولی ۴۳۲

نقش عوامل رونویسی ۴۳۳

افزاینده‌ها و عوامل رونویسی اختصاصی ۴۳۳

تنظیم ترکیبی فعال‌سازی ژن ۴۳۵

کنترل هماهنگ ژن‌ها در یوکاریوت‌ها ۴۳۶

معماری هسته‌ای و بیان ژن ۴۳۶

مکانیسم‌های مربوط به تنظیم بعد از رونویسی ۴۳۷

پردازش RNA ۴۳۷

تجزیه RNA پیک ۴۳۷

شروع ترجمه ۴۳۸

پردازش و تجزیه پروتئین‌ها ۴۳۸

۳-۱۸ RNAهای غیررمزکننده: نقش‌های متعددی در تنظیم

بیان ژن دارند ۴۳۹

اثرات میکرو RNAها و RNAهای کوچک مداخله‌گر، بر روی mRNAها ۴۴۰

بازآرایی کروماتین و خاموش‌سازی رونویسی توسط RNAهای کوچک ۴۴۱

اهمیت تکاملی ncRNAهای کوچک ۴۴۱

۴-۱۸ برنامه‌ای که موجب بیان متفاوت ژن‌ها می‌شود باعث

به‌وجود آمدن انواع مختلف سلول‌ها در یک موجود

پرسلولی می‌گردد ۴۴۲

یک برنامه ژنتیکی برای تکوین جنین ۴۴۲

عوامل تعیین‌کننده سیتوپلاسمی و پیام‌های القاگر ۴۴۳

تنظیم ترتیبی بیان ژن در طول تمایز سلولی ۴۴۴

قالب‌بندی: ساختن طرح بدنی ۴۴۶

چرخه زندگی دروزوفیلا ۴۴۶

آنالیز ژنتیکی تکوین اولیه: تحقیق علمی ۴۴۷

استقرار محور ۴۴۸

بی‌کونید: یک ژن ریخت‌زا که ساختار سر را تعیین می‌کند ۴۴۸

۵-۱۸ سرطان از تغییرات ژنتیکی که کنترل چرخه سلولی را

تحت تأثیر قرار می‌دهند، ناشی می‌شود ۴۵۰

انواعی از ژن‌ها که با سرطان در ارتباطند ۴۵۰

ژن‌های سرکوب‌گر تومور ۴۵۱

تداخل با مسیرهای طبیعی پیام‌رسانی سلولی ۴۵۱

مدل چند مرحله‌ای ایجاد سرطان ۴۵۳

زمینه وراثتی و دیگر عوامل مستعدکننده سرطان ۴۵۴



فصل ۱۹ ویروس‌ها

۱-۱۹ هر ویروس از یک نوکلئیک اسید تشکیل می‌شود که

توسط یک پوشش پروتئینی احاطه شده است ۴۶۰

کشف ویروس‌ها: تحقیق علمی ۴۶۰

ساختار ویروس‌ها ۴۶۱

ژنوم‌های ویروسی ۴۶۱

کپسیدها و پوشش‌ها ۴۶۱

۱۹-۲ ویروس‌ها فقط در سلول‌های میزبان تولیدمثل می‌کنند ۴۶۲

خصوصیات کلی چرخه تولید مثل ویروسی ۴۶۳

چرخه تولیدمثل فاژها ۴۶۴

چرخه لیتیک ۴۶۴

چرخه لیزوژنیک ۴۶۵

چرخه تولید مثل ویروس‌های جانوران ۴۶۶

پوشش‌های ویروسی ۴۶۶

RNA به عنوان ماده ژنتیکی ویروس ۴۶۷

تکامل ویروس‌ها ۴۷۰

۱۹-۳ ویروس‌ها، ویروئیدها و پرئون‌ها بیماری‌زاهای خطرناکی برای جانوران و گیاهان هستند ۴۷۱

بیماری‌های ویروسی در جانوران ۴۷۱

ویروس‌های نوظهور ۴۷۲

بیماری‌های ویروسی در گیاهان ۴۷۴

ویروئیدها و پرئون‌ها: ساده‌ترین عوامل ایجاد کننده عفونت ۴۷۴

فصل ۲۰ فن آوری زیستی

۲۰-۱ کلون کردن DNA تولید چندین نسخه از یک ژن یا قطعه‌ای از DNA را میسر می‌سازد ۴۸۰

کلون کردن DNA و کاربردهای آن: مروری کلی ۴۸۰

استفاده از آنزیم‌های محدود کننده برای ساخت DNA نوترکیب ۴۸۱

کلون کردن یک ژن یوکاریوتی درون پلازمید باکتریایی ۴۸۲

تولید کلون‌های سلولی دارای پلازمیدهای نوترکیب ۴۸۲

ذخیره سازی ژن‌های کلون شده در کتابخانه‌های DNA ۴۸۵

جستجوی یک کتابخانه برای کلون‌های حاوی یک ژن مورد نظر ۴۸۶

بیان ژن‌های یوکاریوتی کلون شده ۴۸۷

سیستم‌های بیان باکتریایی ۴۸۸

سیستم‌های کلون کردن و بیان یوکاریوتی ۴۸۸

بیان ژن بین گونه‌ای و دودمان تکاملی ۴۸۸

تکثیر DNA در آزمایشگاه: واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) ۴۸۹

۲-۲ فن آوری DNA به ما اجازه می‌دهد تا توالی، بیان و عملکرد یک ژن خاص را مطالعه کنیم ۴۹۱

الکتروفورز در ژل و لکه گذاری سائرن ۴۹۱

توالی‌یابی DNA ۴۹۵

آنالیز بیان ژن ۴۹۵

مطالعه بیان ژن‌های منفرد ۴۹۵

مطالعه بیان گروه‌هایی از ژن‌های برهمکنش کننده ۴۹۶

تعیین عملکرد ژن ۴۹۸

۲-۳ کلون کردن موجودات زنده ممکن است منجر به تولید سلول‌های بنیادی برای تحقیقات و کاربردهای دیگر شود ۴۹۹

کلون کردن گیاهان: کشت‌های تک سلولی ۴۹۹

کلون کردن جانوران، پیوند هسته‌ای ۵۰۰

کلون کردن تولیدمثل پستانداران ۵۰۱

مشکلات مرتبط با کلون کردن جانوران ۵۰۲

سلول‌های بنیادی جانوران ۵۰۳

۲-۴ کاربردهای عملی فن آوری DNA به شیوه‌های بسیاری زندگی ما را متأثر می‌سازد ۵۰۵

کاربردهای پزشکی ۵۰۵

تشخیص و درمان بیماری‌ها ۵۰۶

ژن درمانی انسان ۵۰۶

محصولات دارویی ۵۰۷

ساخت مولکول‌های کوچک برای استفاده به عنوان دارو ۵۰۷

تولید پروتئین در کشت‌های سلولی ۵۰۸

تولید پروتئین به وسیله جانوران دارویی ۵۰۸

شواهد جنایی و پروفایل ژنتیکی ۵۰۹

پاکسازی محیطی ۵۱۰

کاربردهای کشاورزی ۵۱۱

مسائل اخلاقی و ایمنی که با استفاده از فن آوری DNA بروز می‌یابند ۵۱۱

فصل ۲۱ ژنوم‌ها و تکامل آن‌ها

۲۱-۱ راه کارهای جدید، به توالی‌یابی ژنوم سرعت بخشیده‌اند ۵۱۸

راه کار سه مرحله‌ای برای توالی‌یابی ژنوم ۵۱۸

روش شات‌گان تمام - ژنوم برای توالی‌یابی ۵۱۹

۲۱-۲ دانشمندان از بیوانفورماتیک برای آنالیز ژنوم‌ها و عملکرد آنها استفاده می‌کنند ۵۲۱

منابع متمرکز برای آنالیز توالی‌های ژنوم ۵۲۱

تشخیص ژن‌های رمز کننده پروتئین و درک عملکرد آنها ۵۲۱

شناخت ژن‌ها و محصولات آنها در سطح سیستم‌ها ۵۲۳

سیستم‌ها چگونه مطالعه می‌شوند: یک مثال ۵۲۳

کاربرد بیولوژی سیستم‌ها در پزشکی ۵۲۴

۲۱-۳ ژنوم‌ها از نظر اندازه، تعداد و تراکم ژن‌ها با یکدیگر متفاوتند ۵۲۵

اندازه ژنوم ۵۲۵

تعداد ژن‌ها ۵۲۶

تراکم ژن و DNA غیررمز کننده ۵۲۷



۴-۲۱ یوکاریوت‌های پرسلولی، DNA غیررمزگذار و

خانواده‌های چندژنی زیادی دارند ۵۲۷

۵۲۸ قطعات قابل جابه‌جایی و توالی‌های مرتبط

۵۲۹ حرکت ترانسپوزون‌ها و رترو ترانسپوزون‌ها

۵۲۹ توالی‌های مرتبط با قطعات قابل جابه‌جایی

۵۳۰ سایر DNAهای تکراری، شامل DNA با توالی ساده

ژن‌ها و خانواده‌های چندژنی ۵۳۱

۵-۲۱ مضاعف‌شدگی، بازآرایی و جهش DNA به تکامل ژنوم

کمک می‌کنند ۵۳۲

۵۳۲ همانندسازی کل مجموعه کروموزوم‌ها

تغییر ساختار کروموزوم ۵۳۲

۵۳۴ مضاعف‌شدگی و واگرایی مناطق به اندازه ژن در DNA

۵۳۴ تکامل ژن‌های دارای عملکرد مرتبط: ژن‌های گلوبین انسانی

تکامل ژن‌های دارای عملکرد جدید ۵۳۵

بازآرایی قسمت‌های مختلف ژن‌ها: مضاعف‌شدن اگزون‌ها و بر خوردن

اگزون‌ها ۵۳۵

۵۳۶ قطعات قابل جابه‌جایی چگونه به تکامل ژنوم کمک می‌کنند

۶-۲۱ مقایسه توالی‌های ژنومی، سرنخ‌هایی از تکامل و تکوین

به دست می‌دهد ۵۳۷

مقایسه ژنوم‌ها ۵۳۷

۵۳۸ مقایسه گونه‌های با نسبت نزدیک

مقایسه ژنوم‌ها در یک گونه ۵۳۹

مقایسه فرایندهای تکوینی ۵۴۱

۵۴۱ حفظ همه‌جانبه ژن‌های مربوط به نمو در بین جانوران مختلف

مقایسه تکوین جانوران و گیاهان ۵۴۳



ژنتیک

عناوین فصل‌ها

- فصل ۱۳ میوز و چرخه‌های زندگی
- فصل ۱۴ مندل و ایده ژن
- فصل ۱۵ اساس کروموزومی وراثت
- فصل ۱۶ اساس مولکولی وراثت
- فصل ۱۷ از ژن تا پروتئین
- فصل ۱۸ تنظیم بیان ژن
- فصل ۱۹ ویروس‌ها
- فصل ۲۰ فن‌آوری زیستی
- فصل ۲۱ ژنوم‌ها و تکامل آن‌ها

میوز و چرخه‌های زندگی جنسی



◀ شکل ۱-۱۳ چه چیزی مسئول شباهت‌های خانوادگی است؟

مفاهیم کلیدی

۱-۱۳ فرزندان از طریق کروموزوم‌ها ژن‌ها را از والدین دریافت

می‌کنند

۲-۱۳ لقاح و میوز در چرخه‌های زندگی جنسی تناوب دارند

۳-۱۳ میوز، تعداد مجموعه‌های کروموزومی را از دیپلوئید

به هاپلوئید کاهش می‌دهد

۴-۱۳ تنوع ژنتیکی حاصل از چرخه‌های زندگی جنسی در تکامل

نقش دارد

نگاه کلی

تنوع

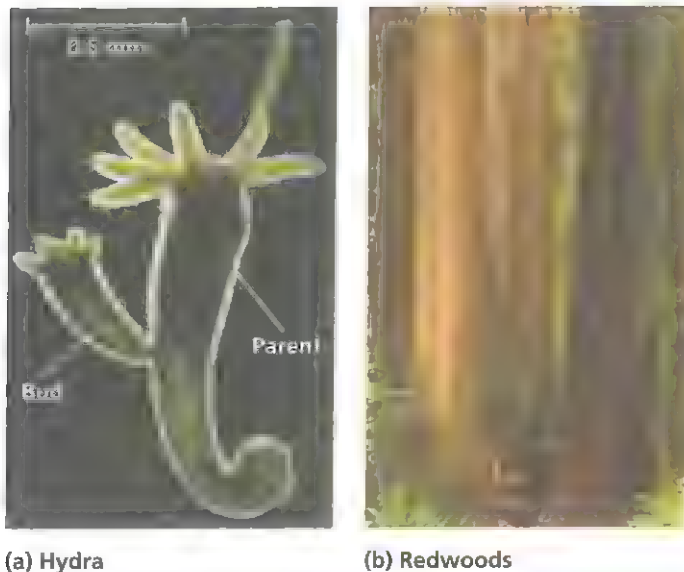
اغلب افرادی که تولدها را اعلام می‌کنند، جنسیت کودک را ذکر می‌کنند و نیازی نمی‌بینند که مشخص کنند نوزاد آنها یک انسان است! توانایی جانداران در تولید انواعی مثل خودشان، یکی از ویژگی‌های حیات است - فیل‌ها، فیل‌های کوچک را تولید می‌کنند، و درختان بلوط، نونهال‌های بلوط را به‌وجود می‌آورند. استثناهای این قانون تنها در داستان‌های شوراگیز اما مشکوک روزنامه‌های زرد دیده می‌شوند.

قانون دیگری که اغلب بدیهی به‌نظر می‌رسد این است که زاده‌ها بیش از آنچه که به افراد غیرخویشاوند شبیه باشند، به والدین خود شباهت دارند. اگر به اعضای خانواده‌ی نشان داده شده در شکل ۱-۱۳ نگاه کنید - سسی اسپاسک (Sissy Spacek) هنرپیشه و همسرش جک فیسک (Jack Fisk) با دختران‌شان مادیسون و شویلر (Schuyler) فیسک - می‌توانید شباهت‌هایی بین آنها مشاهده کنید. انتقال صفات از یک نسل به نسل بعدی، توارث یا وراثت نامیده می‌شود (از کلمه‌ی لاتین *heres* به معنای وراثت گرفته شده است). اما، دختران و پسران با والدین و خواهر و برادرهای خودشان یکسان نیستند. به موازات شباهت‌های وراثتی، تنوع نیز

وجود دارد. هزاران سال است که کشاورزان از این مشاهدات بهره‌برداری می‌کنند و گیاهان و جانورانی با ویژگی‌های متفاوت و مورد نظر خود را به‌وجود می‌آورند. اما مکانیسم‌های زیستی که موجب شباهت و تنوع وراثتی می‌شوند (که ما آن را شباهت خانوادگی می‌نامیم) کدامند؟ پاسخ این سؤال، تا قبل از پیشرفت ژنتیک در قرن بیستم، برای زیست‌شناسان پوشیده مانده بود.

ژنتیک علم مطالعه‌ی وراثت و تنوع وراثتی است. در این بخش، شما در مورد ژنتیک در سطح موجود زنده، سلول و مولکول مطالعه خواهید کرد. از طرف دیگر، خواهید آموخت که چگونه ژنتیک پیشرفته، در پزشکی و کشاورزی انقلاب ایجاد می‌کند و از شما خواسته خواهد شد که به برخی سؤالات اجتماعی و اخلاقی ناشی از توانایی انسان در دست‌کاری DNA، که ماده‌ی ژنتیکی است، توجه نمایید. در پایان این بخش، یاد می‌گیرید که ژنتیک‌دانان در حل این معما که چگونه گیاهان و جانوران چندسلولی از یک سلول تخم لقاح‌یافته به‌وجود می‌آیند، نقشی اساسی داشته‌اند. در واقع، کشفیات و روش‌های ژنتیکی، پیشرفت در تمام بخش‌های زیست‌شناسی، از زیست‌شناسی سلولی گرفته تا فیزیولوژی، زیست‌شناسی تکوینی، رفتار و حتی اکولوژی را سرعت می‌بخشد.

ما در این فصل مطالعه‌ی خود در ژنتیک را با بررسی اینکه چگونه در موجودات دارای تولیدمثل جنسی، کروموزوم‌ها از والدین به فرزندان می‌رسند، آغاز می‌کنیم. فرایندهای میوز (یک نوع خاص از تقسیم سلولی) و لقاح (ترکیب شدن اسپرم با تخمک)، طی چرخه‌ی زندگی جنسی، تعداد کروموزوم‌ها را در گونه‌ها ثابت نگه می‌دارند. همچنین مکانیسم‌های سلولی میوز و تفاوت‌های آن را با میوز شرح خواهیم داد. در نهایت، اینکه چگونه میوز و لقاح در تنوع ژنتیکی مشارکت دارند، مانند تنوع مشاهده شده در خانواده‌ی نشان داده شده در شکل ۱-۱۳ را مورد توجه قرار خواهیم داد.



شکل ۲-۱۳ تولیدمثل غیرجنسی در دو جاندار پرسلولی. (a) این جانور پرسلولی نسبتاً ساده (هیدر) از طریق جوانه زدن تولیدمثل می‌کند. جوانه (یک توده از سلول‌های در حال تقسیم میتوز) به شکل یک هیدر کوچک تکوین می‌یابد، به طوری که از والد جدا می‌شود (LM). (b) کلیه درختان در این حلقه به طریق غیر جنسی از یک درخت والدی واحد به وجود آمده‌اند، که گنده آن در مرکز حلقه قرار دارد.

به جز مقادیر بسیار جزئی DNA در میتوکندری‌ها و کلروپلاست‌ها، DNAی یک سلول یوکاریوت به صورت کروموزوم‌هایی در هسته قرار دارد. هر یک از گونه‌های موجودات زنده، تعداد معینی کروموزوم دارند. برای مثال، انسان‌ها در تمام سلول‌های پیکری خود (همه سلول‌های بدن به جز گامت‌ها و پیش‌سازهایشان) ۴۶ کروموزوم دارند. هر کروموزوم شامل یک مولکول DNAی طویل است که به طور دقیقی در اتصال با پروتئین‌های گوناگون پیچ خورده است. یک کروموزوم شامل چندصد تا چند هزار ژن است که هر ژن توالی خاصی از نوکلئوتیدها را در مولکول DNA دارد. موقعیت معین ژن در طول یک کروموزوم، لوکوس^۳ ژن نامیده می‌شود. دارایی ژنتیکی ما شامل ژن‌های روی کروموزوم‌هایی است که از والدین خود به ارث برده‌ایم.

مقایسه تولیدمثل جنسی و غیرجنسی

فقط موجوداتی که تولیدمثل غیرجنسی دارند فرزندان کاملاً شبیه خودشان (نظیر هم) تولید می‌کنند. در تولیدمثل غیرجنسی^۴، یک فرد، تنها والد است و کپی تمام ژن‌های خود را به فرزندان منتقل می‌کند. برای مثال، موجودات یوکاریوتی تک‌سلولی می‌توانند به طور غیرجنسی از طریق تقسیم سلولی میتوز تولیدمثل کنند که در آن، DNA کپی شده و به طور مساوی به دو سلول دختر

۱۳-۱ فرزندان از طریق کروموزوم‌ها ژن‌ها را از والدین دریافت می‌کنند

ممکن است دوستی به شما بگوید که شما خال‌های مادرتان یا چشمان پدرتان را دارید. ولی والدین واقعاً خال‌ها، چشم‌ها، موها یا هر ویژگی اختصاصی دیگر را به فرزندان خود نمی‌دهند. پس عملاً چه چیزی انتقال می‌یابد؟

وراثت ژن‌ها

والدین، اطلاعات به رمز درآمده به شکل واحدهای وراثتی، تحت عنوان ژن^۱ را به فرزندان خود انتقال می‌دهند. ده‌ها هزار ژن گرفته شده از پدر و مادر، ژنوم ما را تشکیل می‌دهند. این ارتباط ژنتیکی با والدین، دلیل شباهت‌های خانوادگی مانند رنگ چشم یا خال‌ها است. هم‌چنان که ما از تخم لقاح یافته تا بزرگسالی نمو پیدا می‌کنیم، ژن‌های ما ویژگی‌های اختصاصی معینی را که پدیدار می‌شوند، برنامه‌ریزی می‌کنند.

ژن‌ها بخش‌هایی از DNA هستند. شما در فصل‌های ۱ و ۵ آموختید که DNA، پلی‌مری از چهار نوع مونومر مختلف به نام نوکلئوتید است. همان‌طور که اطلاعات چاپ شده، به شکل توالی‌های معنی‌داری از حروف هستند، اطلاعات وراثتی نیز به شکل توالی خاصی از نوکلئوتیدهای هر ژن انتقال می‌یابند. زبان، یک سری علائم نمادی است. مغز، کلمات و جملات را به تصاویر و عقاید ذهنی ترجمه می‌کند. برای مثال، هنگام خواندن «سیب» آنچه را که شما تصور می‌کنید هیچ شباهتی به شکل کلمه سیب ندارد. به طور مشابهی، سلول‌ها «جملات» ژنتیکی را به خال‌ها و ویژگی‌های دیگری ترجمه می‌کنند که هیچ شباهتی به خود ژن‌ها ندارند. بیشتر ژن‌ها ساختن آنزیم‌های معین و پروتئین‌های دیگری را در سلول برنامه‌ریزی می‌کنند، که این پروتئین‌ها صفات وراثتی جاندار را ایجاد می‌نمایند. برنامه‌ریزی این صفات به شکل DNA، یکی از موضوعات وحدت‌بخش در زیست‌شناسی است.

اساس مولکولی انتقال صفات وراثتی، در مضاعف شدن دقیق DNA نهفته است که نسخه‌هایی از ژن‌ها را تولید می‌کند و این ژن‌ها می‌توانند از والدین به فرزندان منتقل شوند. در گیاهان و جانوران، سلول‌های تولیدمثلی به نام گامت‌ها^۲، انتقال‌دهنده ژن‌ها از یک نسل به نسل بعد هستند. طی لقاح، گامت‌های نر و ماده (اسپرم و تخمک) به هم می‌پیوندند، و در نتیجه ژن‌های هر دو والد به فرزندان می‌رسند.

3- Locus (Loci، جمع)
4- Asexual reproduction

1- Gene
2- Gametes

کروموزوم‌ها در سلول‌های پیکری و گامت‌های انسان آغاز می‌کنیم. سپس خواهید دید که چگونه رفتار کروموزوم‌ها با چرخه زندگی انسان و انواع دیگر چرخه‌های زندگی ارتباط دارد.

مجموعه‌های کروموزوم‌ها در سلول‌های انسان

در انسان، هر سلول پیکری^۴ ۴۶ کروموزوم دارد. طی میتوز، کروموزوم‌ها به‌قدر کافی فشرده می‌شوند، به‌طوری‌که زیر میکروسکوپ نوری قابل مشاهده هستند. از آنجایی‌که کروموزوم‌ها از نظر اندازه، موقعیت سانترومر، و الگوی نواری‌های رنگی که به‌وسیله رنگ‌های اختصاصی تولید می‌کنند با یکدیگر متفاوت هستند، هنگامی‌که به مقدار کافی متراکم شدند، می‌توانند از طریق بررسی‌های میکروسکوپی از یکدیگر تشخیص داده شوند.

بررسی دقیق ریزنگار^۵ ۴۶ کروموزوم انسان در یک سلول درحال میتوز، نشان می‌دهد که از هر نوع کروموزوم، دو عدد وجود دارند. این موضوع وقتی آشکار می‌شود که تصاویر کروموزوم‌ها به‌صورت جفت جفت و از طویل‌ترین کروموزوم به کوچک‌ترین آنها، مرتب می‌شوند. نمایش این کروموزوم‌های مرتب‌شده، کاریوتیپ^۶ نامیده می‌شود (شکل ۳-۱۳). هر جفت کروموزوم، دارای طول مساوی، موقعیت مشابه سانترومر، و الگوی رنگ‌آمیزی مشابه هستند. این کروموزوم‌ها، کروموزوم‌های هومولوگ^۷ یا هم‌تا نامیده می‌شوند. هر یک جفت کروموزوم، ژن‌های کنترل‌کننده صفات وراثتی مشابهی را در بر دارند. برای مثال، اگر یک ژن برای رنگ چشم در یک لوکوس خاص روی یک کروموزوم معین قرار داشته باشد، پس هم‌تای این کروموزوم نیز یک ژن تعیین‌کننده رنگ چشم در همان لوکوس خود خواهد داشت.

برای الگوی عمومی کروموزوم‌های هم‌تا در سلول پیکری انسان، یک استثنای مهم وجود دارد که دو کروموزوم متفاوت به‌نام‌های X و Y هستند. زنان یک جفت کروموزوم هم‌تای X دارند (XX) اما مردان یک کروموزوم X و یک کروموزوم Y دارند (XY). فقط قسمت‌های کوچکی از X و Y هم‌تای یکدیگرند. بیشتر ژن‌هایی که روی کروموزوم X هستند، هم‌تایی روی کروموزوم کوچک Y ندارند و کروموزوم Y ژن‌هایی را دارد که روی X هم‌تایی ندارند. از آنجایی‌که کروموزوم‌های X و Y، جنسیت یک فرد را تعیین می‌کنند، این کروموزوم‌ها، کروموزوم‌های جنسی^۸ و سایر کروموزوم‌ها، اتوزوم^۹ نامیده می‌شوند.

می‌رسد. ژنوم فرزندان واقعاً کپی‌های دقیق ژنوم والدین است. بعضی موجودات زنده پرسلولی نیز قادرند تولیدمثل غیرجنسی داشته باشند (شکل ۲-۱۳). چون سلول‌های فرزند از طریق میتوز در والد حاصل شده‌اند، معمولاً از نظر ژنتیکی مشابه والد خود هستند. فردی که به صورت غیرجنسی تولیدمثل می‌کند، یک کلون^۱ ایجاد می‌نماید. کلون، یک گروه از افرادی است که از نظر ژنتیکی مشابه یکدیگرند. گاهی در تولیدمثل غیرجنسی موجودات زنده، تفاوت‌های ژنتیکی بر اثر تغییر در DNA، که جهش نام دارد، ایجاد می‌شوند. جهش در فصل ۱۷ مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت.

در تولیدمثل جنسی^۲، دو والد، فرزندی را به‌وجود می‌آورند که هر یک مقدار یکسانی ژن را از دو والد خود می‌گیرد. برخلاف یک کلون، فرزندان حاصل از تولیدمثل جنسی از نظر ژنتیکی با هر دو والد و نیز خواهر و برادرهای خود متفاوت هستند. آنها علی‌رغم داشتن شباهت، با یکدیگر تفاوت دارند و دقیقاً نسخه مشابه یکدیگر نیستند. تنوع ژنتیکی همانند آنچه در تصویر ۱-۱۳ نشان داده شده، یک نتیجه بسیار مهم تولیدمثل جنسی است. چه مکانیسم‌هایی این تنوع ژنتیکی را تولید می‌کنند؟ پاسخ این سؤال در رفتار کروموزوم‌ها طی چرخه زندگی جنسی نهفته است.

پرسش‌های مبحث ۱-۱۳

۱. چگونه صفات والدین (مانند رنگ مو) به فرزندان آنها انتقال می‌یابند؟
۲. توضیح دهید که علت اینکه زاده‌های حاصل از تولیدمثل غیرجنسی دارای تشابه ژنتیکی با یکدیگر و والد خود هستند، چیست؟

۱۳. چه می‌شکند اگر؟ یک گیاه‌شناس به پرورش گل ارکیده پرداخته است

و سعی دارد برخی صفات موردنظر خود را در آن ایجاد کند. پس از گذشت سال‌ها وی موفق به انجام این کار شد، حال برای تولید انبوه این گیاه بهتر است از دانه گیاه استفاده کند یا آن را کلون کند؟ چرا؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید

۲-۱۳ لقاح و میوز در چرخه‌های زندگی جنسی تناب دارند

یک چرخه زندگی^۳، توالی نسل به نسل از مراحل در تاریخچه تولیدمثل یک موجود زنده است که از لقاح (تشکیل تخم) شروع می‌شود و تا تولید فرزندان خود ادامه می‌یابد. در این بخش، ما انسان را به‌عنوان یک مثال برای پیگیری رفتار کروموزوم‌ها در چرخه‌های زندگی به‌کار می‌بریم. ما این مبحث را با توجه به تعداد

4- Somatic cell

5- Karyotype

6- Homologous chromosomes

7- Sex chromosomes

8- Autosomes

1- Clone

2- Sexual reproduction

3- Life cycle

شکل ۳-۱۳

روش تحقیق

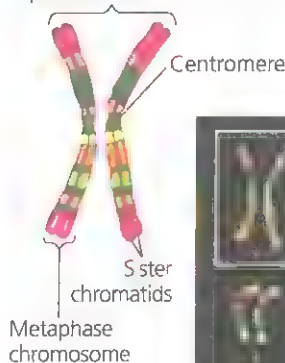
آماده‌سازی یک کاریوتیپ

کاربرد: کاریوتیپ، نشان دادن کروموزوم‌های متراکم مرتب‌شده به صورت جفت جفت است. تهیه کاریوتیپ می‌تواند برای نشان دادن ناهنجاری در تعداد کروموزوم‌ها یا نقص‌های کروموزومی مربوط به اختلالات وراثتی خاص مانند سندرم داون مفید باشد.



تکنیک: کاریوتیپ‌ها از سلول‌های پیکری جداشده‌ای تهیه می‌شوند که با یک دارو برای انجام میتوز تحریک می‌گردند و سپس برای چند روز در محیط کشت رشد داده می‌شوند. یک اسلاید از سلول‌های متوقف‌شده در متافاز، رنگ‌آمیزی می‌شود و سپس با میکروسکوپ مجهز به یک دوربین دیجیتال مشاهده می‌گردد. یک ریزنگار دیجیتال از کروموزوم‌ها در یک کامپیوتر وارد می‌شود و کروموزوم‌ها براساس اندازه و شکل به صورت جفت‌جفت به‌طور الکترونیکی مرتب می‌شوند.

Pair of homologous replicated chromosomes



5 μ m



نتایج: این کاریوتیپ، کروموزوم‌های یک مرد طبیعی را نشان می‌دهد. اندازه کروموزوم، موقعیت سانترومر، و الگوی نوارهای رنگ‌شده به‌شناسایی کروموزوم‌های خاص کمک می‌کنند. اگرچه در کاریوتیپ مشکل تشخیص داده می‌شود، ولی هر کروموزوم متافازی شامل دو کروماتید خواهری است که به یکدیگر متصل هستند (نموار را مشاهده نمایید).

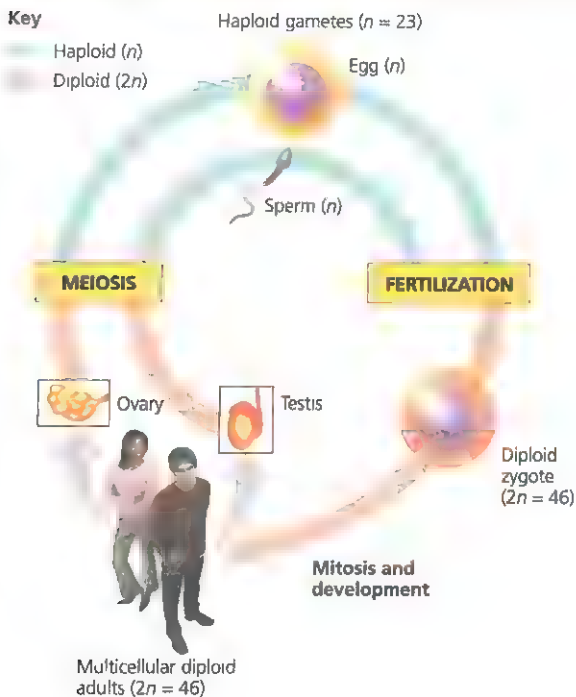
جفت بودن کروموزوم‌های همتا در هر سلول پیکری انسان، نتیجه منشأ جنسی ماست. ما از هریک از والدین خود یک کروموزوم از هر جفت را می‌گیریم. بنابراین ۴۶ کروموزوم سلول پیکری ما در واقع دو مجموعه ۲۳ کروموزومی هستند که یک مجموعه، مادری (از مادر) و مجموعه دیگر پدری (از پدر) است. تعداد کروموزوم‌ها در هر مجموعه به صورت $2n$ نشان داده می‌شود. هر سلول که دارای دو مجموعه کروموزوم باشد، سلول دیپلوئید^۱ نامیده می‌شود و یک عدد کروموزومی دیپلوئید دارد که به اختصار $2n$ گفته می‌شود. برای انسان، عدد دیپلوئید، ۴۶ ($2n = 46$) است که تعداد کروموزوم‌ها را در هر سلول پیکری ما نشان می‌دهد. در سلولی که سنتز DNA صورت می‌گیرد، تمام کروموزوم‌ها مضاعف می‌شوند و بنابراین هر کروموزوم شامل دو کروماتید خواهری مشابه می‌شود. شکل ۴-۱۳ به توضیح بخش‌های گوناگونی که ما در توصیف کروموزوم‌های مضاعف‌شده در یک سلول دیپلوئید به‌کار می‌بریم، کمک می‌کند. برای درک تفاوت‌های بین کروموزوم‌های همتا، کروماتیدهای خواهری، کروماتیدهای غیرخواهری، و مجموعه‌های کروموزومی، این شکل را مطالعه کنید.

برخلاف سلول‌های پیکری، گامت‌ها (سلول‌های اسپرم و تخمک) دارای یک مجموعه کروموزوم هستند. هریک از این سلول‌ها، سلول هاپلوئید^۲ نامیده می‌شوند و هریک تعداد کروموزوم هاپلوئید (n) دارند. برای انسان‌ها، عدد هاپلوئید ۲۳ ($n = 23$) است، که تعداد کروموزوم‌های موجود در هر گامت می‌باشد. مجموعه ۲۳ کروموزومی، شامل ۲۲ اتوزوم به‌اضافه یک کروموزوم جنسی است. یک سلول تخمک (که اووم نیز نامیده می‌شود) دارای یک کروموزوم X است، ولی یک اسپرم ممکن است یک کروموزوم X یا یک کروموزوم Y داشته باشد.

توجه داشته باشید که هرگونه‌ای که تولیدمثل جنسی دارد، یک عدد هاپلوئید و یک عدد دیپلوئید خاص دارد. به عنوان مثال، مگس سرکه، دروزوفیلا ملانوگاستر، عدد دیپلوئید ($2n$) ۸ و عدد هاپلوئید (n) ۴ دارد، در حالی که سگ‌ها دارای عدد دیپلوئید ۷۸ و عدد هاپلوئید ۳۹ هستند.

حال که مفهوم اعداد دیپلوئید و هاپلوئید کروموزوم‌ها را آموخته‌اید، رفتار کروموزوم‌ها را طی چرخه زندگی جنسی بررسی می‌کنیم. از چرخه زندگی انسان به عنوان یک مثال استفاده می‌کنیم.

1- Diploid cell
2- Haploid cell

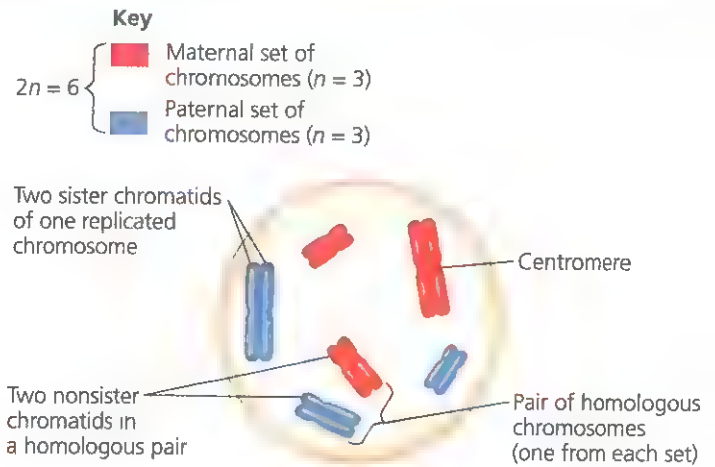


شکل ۵-۱۳ چرخه زندگی انسان. در هر نسل، دو برابر شدن تعداد مجموعه‌های کروموزومی روی می‌دهد که حاصل لقاح است و به وسیله نصف شدن تعداد مجموعه‌های کروموزومی از طریق میوز، جبران می‌شود. در انسان، تعداد کروموزوم‌ها در یک سلول هاپلوئید ۲۳ است که یک مجموعه کروموزومی می‌باشد ($n = 23$). تعداد کروموزوم‌ها در زیگوت دیپلوئید و تمام سلول‌های پیکری، ۴۶ است که شامل دو مجموعه کروموزومی می‌باشد ($2n = 46$)

در این شکل کدهای رنگی به کار رفته که برای سایر چرخه‌های زندگی که بعداً در این کتاب می‌آیند نیز مطرح می‌شود. پیکان‌های سبزرنگ مراحل هاپلوئید چرخه زندگی و پیکان‌های قهوه‌ای روشن مراحل دیپلوئید آن را نشان می‌دهند.

می‌شد و به همین ترتیب در هر نسل، تعداد کروموزوم‌ها دوبرابر می‌شد. اما این وضعیت رخ نمی‌دهد، زیرا در جانداران دارای تولیدمثل جنسی، گامت‌ها با نوعی از تقسیم سلولی به نام میوز تشکیل می‌شوند. میوز، نوعی تقسیم سلولی است که تعداد مجموعه کروموزوم‌ها در گامت‌ها را از دو به یک کاهش داده و دو برابر شدن کروموزوم‌ها را که در لقاح روی می‌دهد، جبران می‌کند. در جانوران، میوز فقط در تخمدان‌ها یا بیضه‌ها رخ می‌دهد. در نتیجه، تمام اسپرم‌ها و تخمک‌های انسان هاپلوئید هستند ($n = 23$). لقاح از طریق ترکیب دو مجموعه هاپلوئید کروموزوم‌ها، دوباره شرایط دیپلوئید را ایجاد می‌کند و چرخه زندگی انسان نسل به نسل تکرار می‌شود (شکل ۵-۱۳ را ببینید). در فصل ۴۶ در مورد چگونگی تولید اسپرم و تخمک بیشتر خواهید آموخت.

به‌طور کلی، مراحل چرخه زندگی انسان برای بسیاری از جانداران نیز عمومیت دارد. در واقع، فرایندهای لقاح و میوز ویژگی‌های تولیدمثل جنسی در گیاهان، قارچ‌ها، آغازیان، و نیز جانوران هستند. لقاح و میوز که در چرخه زندگی جنسی به‌طور متناوب تکرار می‌شوند اثرات یکدیگر را روی تعداد کروموزوم‌ها خنثی می‌کنند و بنابراین عدد کروموزومی هرگونه را ثابت نگه می‌دارند.



شکل ۴-۱۳ توصیف کروموزوم‌ها. در اینجا یک سلول با عدد کروموزومی دیپلوئید در مرحله G_2 اینترفاز نشان داده شده است که این مرحله پس از مضاعف شدن کروموزوم‌هاست (کروموزوم‌ها به‌طور مصنوعی متراکم شده‌اند). هریک از ۶ کروموزوم مضاعف‌شده، شامل دو کروماتید خواهری است که در سانترومر به هم متصل هستند. هر جفت کروموزوم هم‌تا، شامل یک کروموزوم از مجموعه کروموزوم مادری (قرمز) و یک کروموزوم از مجموعه پدری (آبی) است. هر مجموعه کروموزوم شامل ۳ کروموزوم است. کروماتیدهای غیرخواهری، کروماتیدهای یک جفت کروموزوم هم‌تا هستند که با یکدیگر خواهر نیستند.

عدد هاپلوئید این سلول چند است؟ آیا یک «مجموعه» از کروموزوم‌ها، هاپلوئید است یا دیپلوئید؟

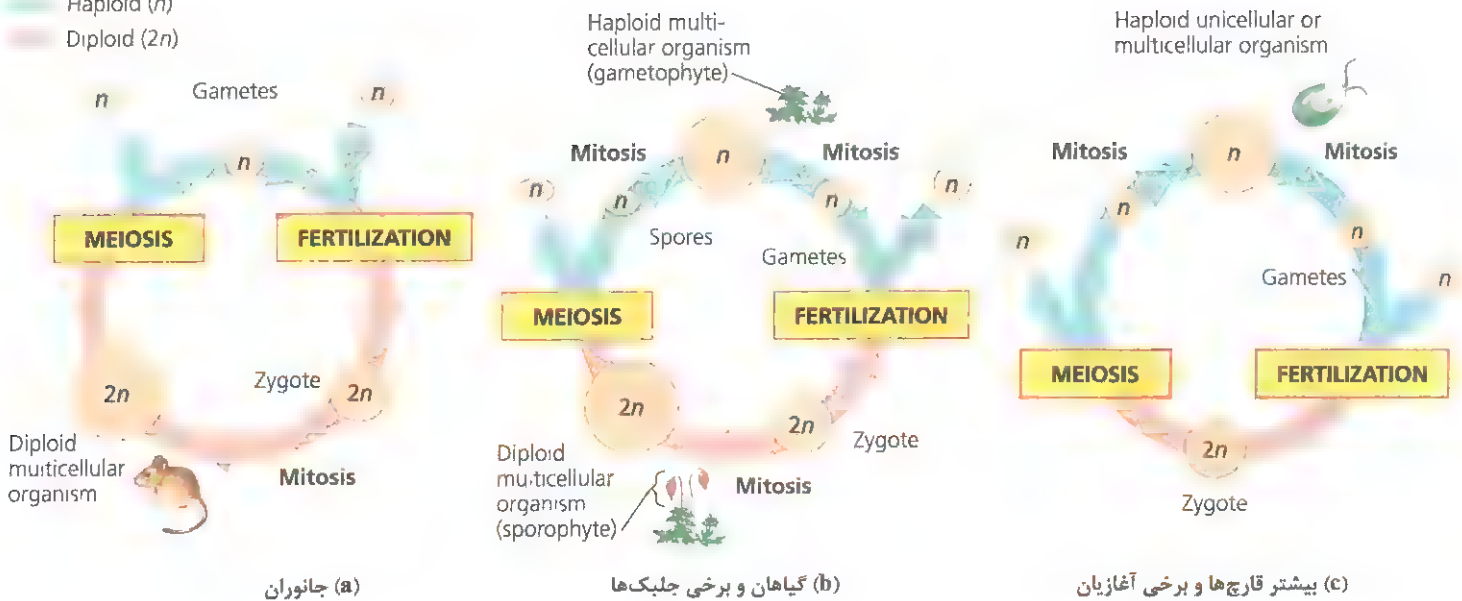
رفتار مجموعه‌های کروموزومی در چرخه زندگی انسان

چرخه زندگی انسان از زمانی آغاز می‌شود که یک اسپرم هاپلوئید از پدر با یک اووم هاپلوئید از مادر به هم می‌پیوندند. این به هم پیوستن گامت‌ها که در ملحق شدن هسته‌هایشان به اوج خود می‌رسد، لقاح^۱ نامیده می‌شود. بنابراین تخم لقاح‌یافته یا زیگوت^۲، دیپلوئید است، زیرا دارای دو مجموعه کروموزومی هاپلوئید می‌باشد که ژن‌های موجود در خطوط خانوادگی پدری و مادری را دربر دارند. همان‌طور که یک انسان از یک زیگوت به یک انسان بالغ از نظر جنسی نمو پیدا می‌کند، میتوز تمام سلول‌های بدن را به وجود می‌آورد. هر دو مجموعه کروموزومی موجود در زیگوت و همه ژن‌هایی که این کروموزوم‌ها حمل می‌کنند، به‌طور دقیق به سلول‌های پیکری ما انتقال می‌یابند.

تنها سلول‌هایی از بدن ما که با میتوز تولید نمی‌شوند، گامت‌ها هستند که در گنادها (تخمدان‌ها در زنان و بیضه‌ها در مردان) نمو می‌یابند (شکل ۵-۱۳). تصور کنید اگر گامت‌های انسان با میتوز به وجود می‌آمدند چه اتفاقی می‌افتاد. آنها همانند سلول‌های پیکری دیپلوئید می‌شدند. در دور بعدی لقاح، وقتی دو گامت به هم می‌پیوستند، تعداد طبیعی ۴۶ کروموزوم، دوبرابر (۹۲ کروموزوم)

1- Fertilization
2- Zygote

Key

Haploid (n)Diploid ($2n$)

▲ شکل ۶-۱۳ سه نوع چرخه زندگی جنسی. جنبه‌های مشترک هر سه نوع چرخه آن است که لقاح و میوز به‌طور متناوب انجام می‌شوند. این دو رویداد کلیدی در گوناگونی ژنتیکی بین زاده‌ها مشارکت دارند. چرخه‌ها در زمان‌بندی این دو رویداد کلیدی با یکدیگر متفاوتند.

انواع چرخه‌های زندگی جنسی

اگرچه تناوب میوز و لقاح در تمام موجوداتی که تولیدمثل جنسی دارند مشترک است، زمان‌بندی این دو رویداد در چرخه زندگی، بسته به نوع گونه متفاوت است. این تفاوت‌ها می‌توانند در سه گروه اصلی چرخه‌های زندگی تقسیم‌بندی شوند. در چرخه زندگی انسان و بیشتر جانوران، گامت‌ها تنها سلول‌های هاپلوئید هستند. طی تولید گامت‌ها، تقسیم میوز در سلول‌های زایشی که تا قبل از لقاح هیچ تقسیم سلولی را انجام نمی‌دهند، روی می‌دهد. زیگوت دیپلوئید از طریق میتوز تقسیم می‌شود و یک جاندار پرسلولی را که دیپلوئید است به‌وجود می‌آورد (شکل ۶a-۱۳).

گیاهان و بسیاری از گونه‌های جلبک‌ها نوع دیگری از چرخه زندگی به‌نام تناوب نسل‌ها^۱ را نشان می‌دهند. این نوع چرخه زندگی، هم شامل مرحله دیپلوئید پرسلولی و هم هاپلوئید پرسلولی است. مرحله دیپلوئید پرسلولی، اسپوروفیت^۲ نامیده می‌شود. در اسپوروفیت، با تقسیم میوز سلول‌های هاپلوئیدی به‌نام اسپور^۳ (هاگ) تولید می‌شوند. برخلاف گامت، هاگ بدون آنکه با سلول دیگری ترکیب شود به یک فرد پرسلولی تبدیل می‌گردد. هاگ با میتوز تقسیم می‌شود و یک موجود پرسلولی به‌نام گامتوفیت^۴ را تولید می‌کند. گامتوفیت هاپلوئید از طریق میتوز، گامت‌ها را به‌وجود

1- Alternation of generations

2- Sporophyte

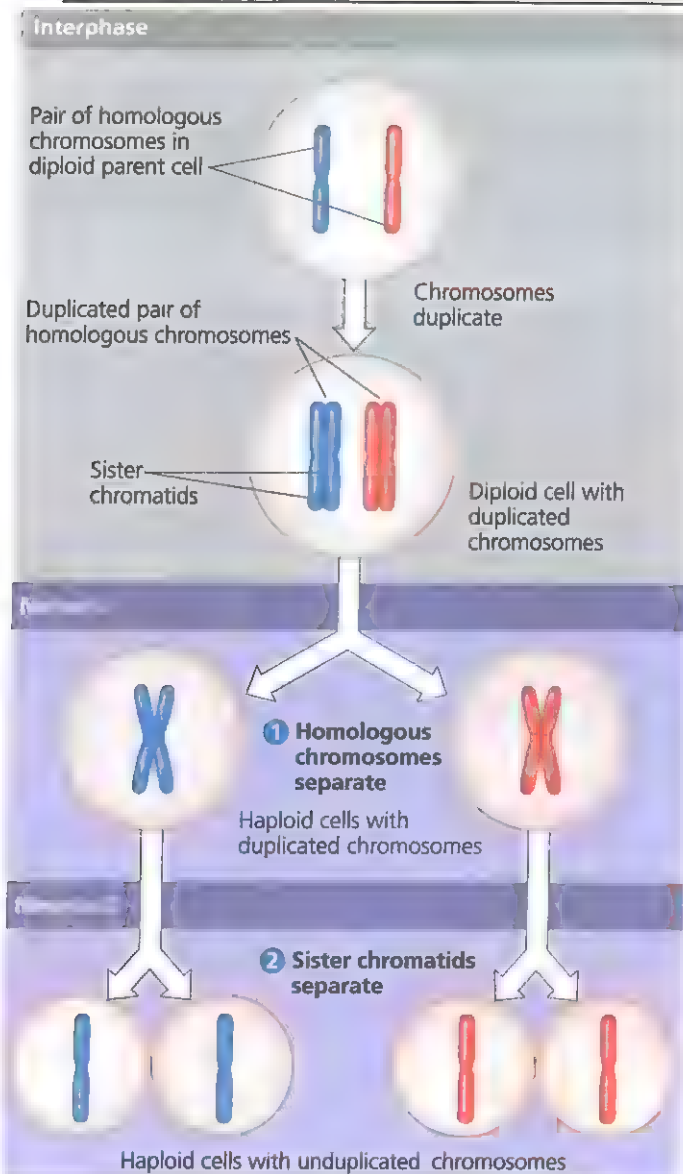
3- Spore

4- Gametophyte

می‌آورد. نتیجه لقاح بین گامت‌های هاپلوئید، ایجاد یک زیگوت دیپلوئید است که با نمو آن، نسل بعدی اسپوروفیت تشکیل می‌شود. بنابراین در این نوع چرخه زندگی، نسل اسپوروفیت به‌عنوان زاده خود، یک گامتوفیت را تولید می‌کند و نسل گامتوفیت، نسل اسپوروفیت بعدی را به‌وجود می‌آورد (شکل ۶b-۱۳).

نوع سوم چرخه زندگی در بیشتر قارچ‌ها و بعضی آغازیان شامل برخی جلبک‌ها روی می‌دهد. در این نوع چرخه، پس از اینکه گامت‌ها با هم ترکیب شده و یک زیگوت دیپلوئید را تشکیل دادند، بدون آنکه یک زاده دیپلوئید تشکیل شود، میوز صورت می‌گیرد. میوز، گامت‌ها را تولید نمی‌کند بلکه سلول‌های هاپلوئیدی را به‌وجود می‌آورد که سپس هریک از طریق میتوز تقسیم شده و تبدیل به یک موجود بالغ پرسلولی هاپلوئید می‌شوند. پس از آن، موجود زنده هاپلوئید میتوز انجام می‌دهد و سلول‌هایی را تولید می‌کند که به گامت‌ها نمو می‌یابند. تنها مرحله دیپلوئید در این گونه‌ها، یک سلول زیگوت است (شکل ۶c-۱۳).

توجه داشته باشید که هم سلول هاپلوئید و هم سلول دیپلوئید می‌توانند از طریق میتوز تقسیم شوند که بستگی به نوع چرخه زندگی دارد، ولی فقط سلول‌های دیپلوئید می‌توانند میوز انجام دهند. اگرچه سه نوع چرخه زندگی جنسی در زمان انجام میوز و لقاح با یکدیگر تفاوت دارند، ولی هر سه آنها در یک نتیجه اساسی مشترک هستند: ایجاد گوناگونی ژنتیکی بین زاده‌ها. نگاهی دقیق‌تر به میوز، منابع این گوناگونی و تنوع را پدیدار خواهد کرد.



شکل ۷-۱۳ میوز از نگاه کلی: چگونه میوز تعداد کروموزوم‌ها را

کاهش می‌دهد. پس از مضاعف شدن کروموزوم‌ها در اینترفاز، سلول دیپلوئید دوبار تقسیم شده و ۴ سلول هاپلوئید دختر را ایجاد می‌کند. این تصاویر فقط یک جفت کروموزوم هم‌تا را نشان می‌دهند که برای سادگی شکل، متراکم و فشرده رسم شده‌اند (آن‌ها به‌طور طبیعی در اینترفاز فشرده نیستند). کروموزوم قرمز از والد مادری و کروموزوم آبی از والد پدری گرفته شده‌اند.

ترسیم کنید. سلول‌های این شکل را دوباره رسم کرده و برای نشان دادن هر مولکول DNA، از یک مارپیچ مضاعف ساده استفاده کنید.

شکل ۸-۱۳ مراحل دو تقسیم میوز را برای یک سلول جانوری

دیپلوئید با ۶ کروموزوم به‌طور مفصل شرح می‌دهد. میوز، تعداد کل کروموزوم‌ها را، به یک طریق بسیار خاص، نصف می‌کند و تعداد مجموعه کروموزوم‌ها را از دو به یک کاهش می‌دهد به‌طوری‌که هر سلول دختر یک مجموعه کروموزوم دریافت می‌کند. قبل از شروع بخش بعدی، شکل ۸-۱۳ را به‌طور کامل مطالعه نمایید.

پرسش‌های بحث ۲-۱۳

۱. ارتباط دهید. در شکل ۴-۱۳، چه تعداد مولکول DNA (مارپیچ

مضاعف) وجود دارد (شکل ۵-۱۲ را ببینید)؟

۲. تناوب میوز و لقاح در چرخه‌های زندگی تولیدمثل جنسی موجودات زنده، چگونه تعداد طبیعی کروموزوم‌های هرگونه را ثابت نگه می‌دارند؟

۳. هر اسپرم نخودفرنگی دارای ۷ کروموزوم می‌باشد، اعداد هاپلوئید و دیپلوئید نخود چند است؟

۴. چه می‌شود اگر؟ یک جاندار تک‌سلولی یوکاریوتی در شرایط استرس‌زا

تولید گامت می‌کند. سپس گامت‌های آن با هم ترکیب شده و زیگوت حاصل میوز کرده و سلول‌های منفرد جدیدی را پدید می‌آورد. این موجود چه نوع جاندار است؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۳-۱۳ میوز، تعداد مجموعه‌های کروموزومی را از

دیپلوئید به هاپلوئید کاهش می‌دهد

بسیاری از مراحل میوز تقریباً به مراحل میتوز شباهت دارند. قبل از میوز، همانند میتوز، همانندسازی کروموزوم‌ها صورت می‌گیرد. ولی یک‌بار همانندسازی با دو تقسیم سلولی متوالی به‌نام میوز I و میوز II دنبال می‌شود. حاصل این دو تقسیم، چهار سلول دختر (دو سلول دختر بیشتر از میتوز) است که هر یک فقط نصف تعداد کروموزوم‌های سلول والد را دارند.

مراحل میوز

مرور کلی میوز در شکل ۷-۱۳ نشان می‌دهد که چگونه اعضای یک جفت کروموزوم هم‌تا در یک سلول دیپلوئید همانندسازی می‌کنند و سپس کپی‌های همانندسازی‌شده در بین چهار سلول دختر هاپلوئید، تقسیم‌بندی می‌شوند. به‌خاطر بیاورید که کروماتیدهای خواهری، دو کپی از یک کروموزوم هستند که در محل سانترومر به یکدیگر چسبیده‌اند و با هم یک کروموزوم مضاعف‌شده را تشکیل می‌دهند (شکل ۴-۱۳ را ببینید). برخلاف آن، یک جفت کروموزوم هم‌تا، دو کروموزوم مجزا هستند که هر کدام از یکی از والدین گرفته شده‌اند؛ آنها معمولاً به یکدیگر متصل نیستند. کروموزوم‌های هم‌تا زیر میکروسکوپ یکسان هستند اما ممکن است انواع مختلفی از ژن‌ها را در لوکوس‌های مشابه داشته باشند (برای مثال، یک ژن برای داشتن خال‌ها روی یک کروموزوم و یک ژن برای نداشتن خال‌ها در همان لوکوس روی کروموزوم هم‌تای آن).

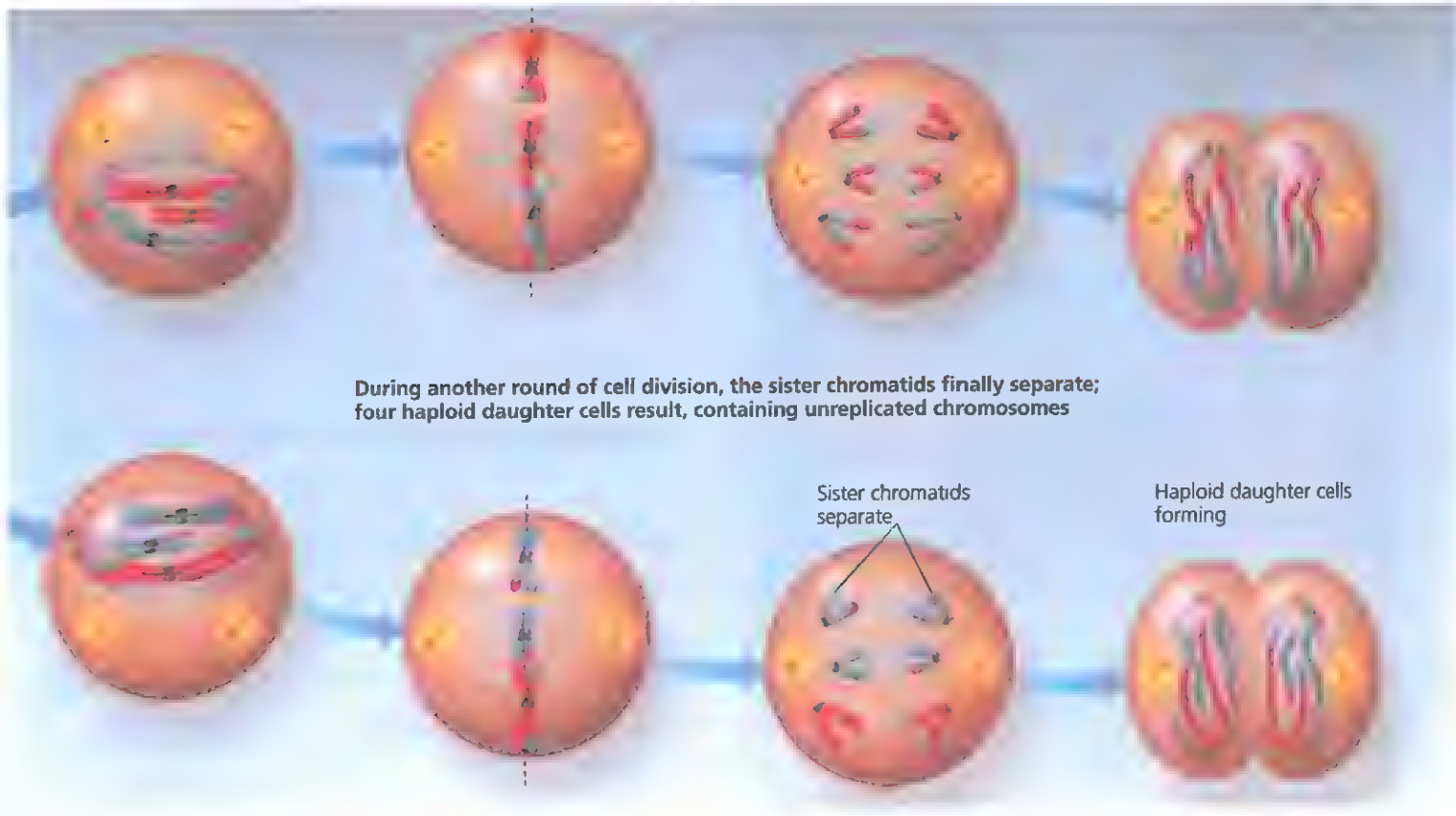
میوز II: جدا شدن کروماتیدهای خواهری

تلوفاز II و سیتوکینز

آنافاز II

متافاز II

پروفاز II



تلوفاز II و سیتوکینز

- ◀ هسته‌ها تشکیل می‌شوند، کروموزوم‌ها شروع به باز شدن می‌کنند و سیتوکینز روی می‌دهد.
- ◀ تقسیم میوزی یک سلول والدی، چهار سلول دختری به وجود می‌آورد. هر سلول دختری دارای یک سری کروموزوم هاپلوئید (هماندسازی نشده) است.
- ◀ چهار سلول دختری از نظر ژنتیکی از یکدیگر و از سلول والدی متمایز هستند.

آنافاز II

- ◀ تجزیه پروتئین‌هایی که کروماتیدهای خواهری را در سانترومر در کنار یکدیگر نگه می‌دارند، موجب جدایی این کروماتیدها می‌شود کروماتیدهای خواهری هر کروموزوم، به عنوان دو کروموزوم مجزا به سمت قطب‌های مخالف حرکت می‌کنند.

متافاز II

- ◀ کروموزوم‌ها همانند تقسیم میوز، در صفحه متافازی قرار می‌گیرند.
- ◀ به دلیل کراسینگ اور در میوز I، کروماتیدهای هر کروموزوم از نظر ژنتیکی کاملاً مشابه یکدیگر نیستند.
- ◀ کیه توکوره‌های کروماتیدهای خواهری به میکروتوبول‌هایی متصل می‌شوند که از قطب‌های مقابل امتداد یافته‌اند.

پروفاز II

- ◀ یک دستگاه دوک تشکیل می‌شود.
- ◀ در اواخر پروفاز II (در اینجا نشان داده نشده)، کروموزوم‌ها که هنوز هریک شامل دو کروماتید هستند به سمت صفحه متافازی II حرکت می‌کنند.

ارتباط دهید. شکل ۷-۱۳ را ملاحظه کنید و دو سلول دختری را تصور کنید که در حال انجام دور

دیگری از میوز هستند و چهار سلول را به وجود می‌آورند. تعداد کروموزوم‌ها در هر یک از آن چهار سلول، پس از میوز، را با تعداد کروموزوم‌ها در هر سلول در شکل ۸-۱۳، پس از میوز، مقایسه کنید. چه چیزی در فرایند میوز باعث این تفاوت می‌شود، حتی با اینکه میوز نیز شامل دو تقسیم سلولی است؟

بررسی تقسیم میوز در یک سلول جانوری

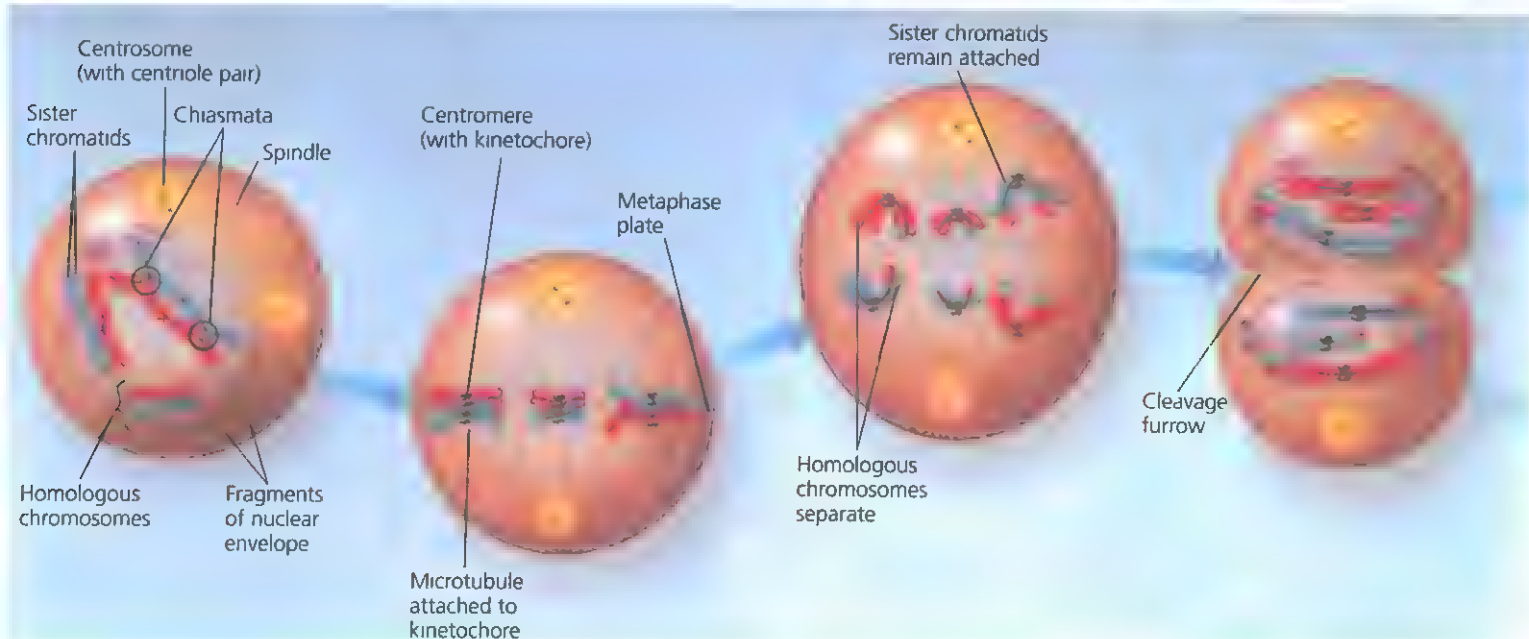
میوز I: جدا شدن کروموزوم‌های همزا

پروفاز I

متافاز I

آنافاز I

تلوفاز I و سیتوکینز



تلوفاز I و سیتوکینز

◀ در شروع تلوفاز I، هر نیمه سلول یک مجموعه هاپلوئید کامل کروموزومی دارد اما هر کروموزوم هنوز از دو کروماتید خواهری تشکیل شده است؛ یک یا هر دو کروماتید دارای نواحی از DNA کروماتید غیر خواهری هستند.

◀ سیتوکینز (تقسیم سیتوپلاسم) معمولاً همزمان با تلوفاز I روی می‌دهد و دو سلول هاپلوئید دختر تشکیل می‌شوند.

◀ در سلول‌های جانوری، یک شیار شکافگی تشکیل می‌شود (در سلول‌های گیاهی یک صفحه سلولی تشکیل می‌گردد).

◀ در بعضی گونه‌ها، کروموزوم‌ها از حالت فشرده خارج شده و پوشش‌های هسته‌ای دوباره شکل می‌گیرند.

◀ مضاعف شدن کروموزوم‌ها بین میوز I و میوز II روی نمی‌دهد.

متافاز I

◀ جفت کروموزوم‌های همزا اکنون به شکل تتراد در صفحه متافازی هستند به طوری که از هر جفت، یک کروموزوم آن، رو به هر قطب است.

◀ هر دو کروماتید در هر کروموزوم همزا به میکروتوبول‌های کینه‌توکوری که از یک قطب سلول می‌آیند متصل می‌شوند؛ دو کروماتید کروموزوم همزای دیگر، به میکروتوبول‌هایی که از قطب مخالف می‌آیند متصل می‌شوند.

آنافاز I

◀ پروتئین‌های مسئول چسبندگی کروماتیدهای خواهری، در طول بازوهای کروماتیدی تجزیه شده و باعث جدا شدن کروموزوم‌های همزا می‌شوند.

◀ کروموزوم‌های همزا به کمک ساختار دوکی، به سمت قطب‌های مخالف حرکت می‌کنند.

◀ چسبندگی کروماتیدهای خواهری در سانترومر باقی مانده و موجب حرکت کروماتیدهای خواهری به سمت یک قطب می‌شود.

پروفاز I

در اوایل پروفاز I، قبل از مرحله‌ای که در بالا نشان داده شده است:

◀ کروموزوم‌ها شروع به فشرده شدن می‌کنند و کروموزوم‌های همزا، در سراسر طول شان و ژن به ژن، به طور سست با هم جفت می‌شوند.

◀ جفت کروموزوم‌های همزا توسط ساختار زیپ‌مانند پروتئینی، به نام کمپلکس سیناپتونمال، به طور فیزیکی از طول به یکدیگر وصل می‌شوند؛ این حالت سیناپس نامیده می‌شود.

◀ کراسینگ اور (بازآرایی ژنتیکی بین کروماتیدهای غیرخواهری که شامل تبادل قطعات مشابه از مولکول‌های DNA است) در طی جفت شدن کروموزوم‌ها و تشکیل کمپلکس سیناپتونمال آغاز می‌شود و زمانی که کروموزوم‌های همزا هنوز سیناپس دارند، کامل می‌شود.

در مرحله‌ای که در بالا نشان داده شده است: ◀ با تجزیه کمپلکس سیناپتونمال در اواسط پروفاز، سیناپس خاتمه می‌یابد و جفت کروموزوم‌ها اندکی از یکدیگر فاصله می‌گیرند.

◀ هر جفت کروموزوم همزا، دارای یک یا چند ناحیه X شکل به نام کیاسماتا است (مفرد آن کیاسما است). کیاسما محل وقوع کراسینگ اور است. از آن‌جایی که

چسبندگی کروماتیدهای خواهری، دو کروماتید خواهری اولیه را هم‌چنان کنار هم نگه داشته است (حتی در نواحی پس از نقاط کراسینگ اور که یک کروماتید قسمتی از کروموزوم همزای دیگر است)، کیاسما به صورت صلیب دیده می‌شود.

◀ حرکت سانترومرها، تشکیل میکروتوبول‌های دوک، تجزیه پوشش هسته‌ای و ناپدید شدن هستک‌ها همانند میتوز رخ می‌دهد.

در اواخر پروفاز I (بعد از مرحله‌ای که در بالا نشان داده شده است).

◀ میکروتوبول‌ها از یک قطب یا از قطب دیگر به دو کینه‌توکور متصل می‌شوند. کینه‌توکورها ساختارهای پروتئینی در سانترومر دو کروموزوم همزا هستند. سپس جفت کروموزوم‌های همزا به سمت صفحه متافازی حرکت می‌کنند.

قبل از شروع میوز I در اینترفاز رخ می دهد

دوبار، هریک شامل پروفاز، متافاز، آنافاز و تلوفاز

طی پروفاز I روی می دهد، با کراسینگ اور بین کروماتیدهای غیرخواهاری همراه است

چهار سلول، هریک هاپلوئید (n)، محتوی نصف تعداد کروموزوم های سلول والد؛ از نظر ژنتیکی متفاوت با سلول والد و یکدیگر

گامت ها را تولید می کند؛ تعداد کروموزوم ها را به نصف کاهش می دهد و بین گامت ها تنوع ژنتیکی ایجاد می کند

قبل از شروع میتوز در اینترفاز رخ می دهد

یک بار، شامل پروفاز، متافاز، آنافاز و تلوفاز

روی نمی دهد

دو سلول، هریک دیپلوئید ($2n$) و از نظر ژنتیکی مشابه با سلول والد

افراد بالغ پرسلولی را قادر به نمو از سلول تخم می کند؛ سلول های لازم برای رشد و ترمیم بافت را تولید می کند

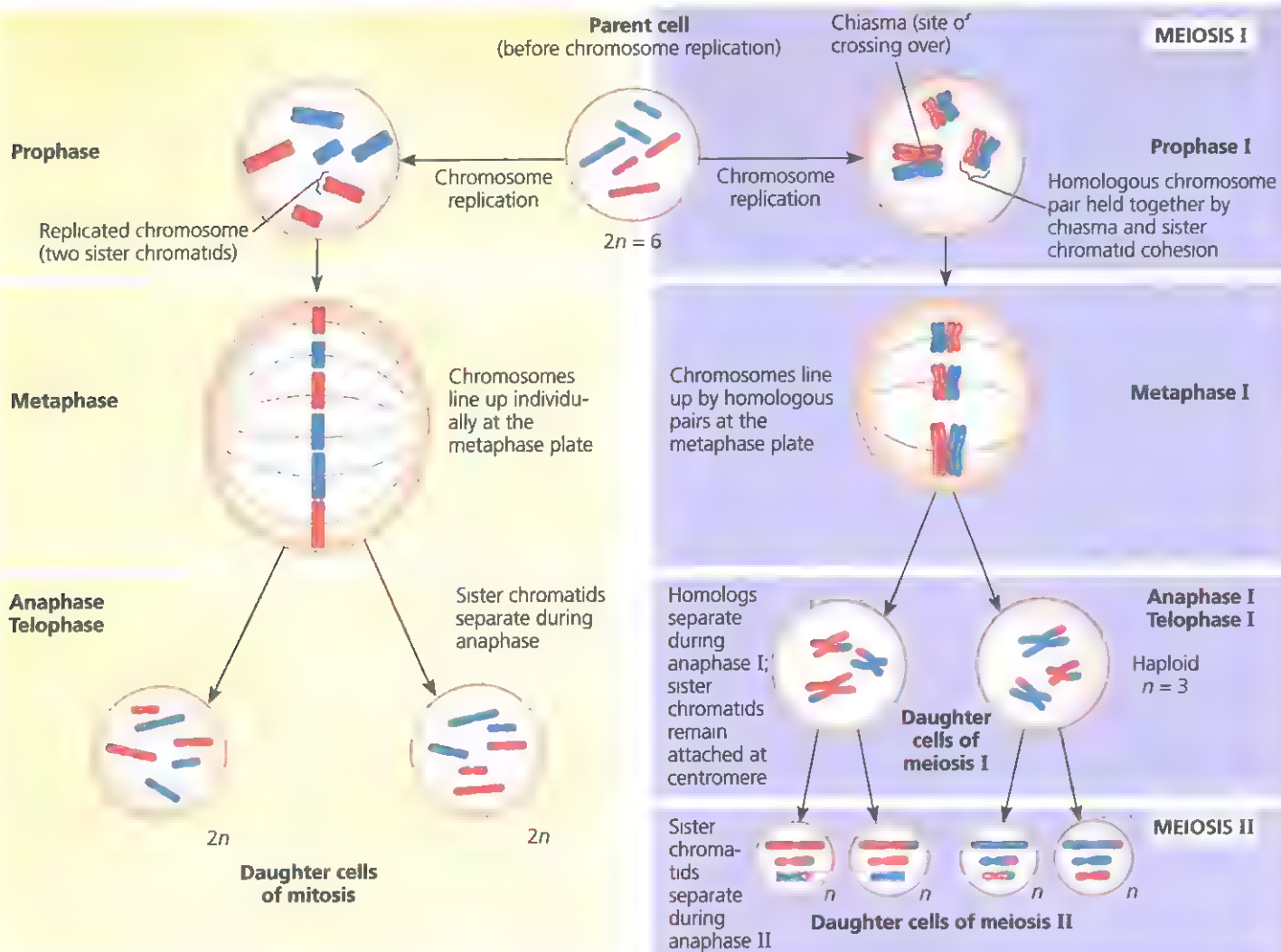
مضاعف شدن DNA

تعداد تقسیم

سیناپس بین کروموزوم های همتا

تعداد سلول های دختر و وضعیت ژنتیکی

نقش در بدن جانوران



شکل ۹-۱۳ مقایسه میتوز و میوز در سلول های دیپلوئید.

رسم کنید. آیا در طی میوز II، از این سلول های خاص، که در تلوفاز I نشان داده شده اند، ترکیبات کروموزومی دیگری می توانند به وجود آیند؟ توضیح دهید. (راهنمایی: سلول ها را در متافاز II ترسیم کنید.)

مقایسه میتوز و میوز

هستند. همان‌طور که در شکل ۸-۱۳ نشان داده شده است، کراسینگ اور و چسبندگی بین بازوهای کروماتیدهای خواهری، هر دو موجب تشکیل کیاسما می‌شوند. کیاسماها، کروموزوم‌های همتا را در کنار یکدیگر قرار می‌دهند و دوک اولین تقسیم میوزی تشکیل می‌شود. در آغاز آنافاز I، آزاد شدن کوهسین بین بازوهای کروماتیدهای خواهری موجب جدایی کروموزوم‌های همتا می‌شود. در آنافاز II، آزاد شدن کوهسین بین کروماتیدهای خواهری در محل سانترومر، موجب جدایی کروماتیدهای خواهری می‌شود. بنابراین چسبندگی کروماتیدهای خواهری و کراسینگ اور با یکدیگر عمل کرده و جفت کروموزوم‌های همتا را در متافاز I در کنار هم نگه می‌دارند.

میوز I تقسیم کاهشی نامیده می‌شود، زیرا تعداد مجموعه‌های کروموزومی هر سلول را نصف می‌کند - دو سری کروموزوم (حالت دیپلوئید) به یک سری کروموزوم (حالت هاپلوئید) کاهش می‌یابد. در تقسیم دوم میوزی، میوز II (گاهی تقسیم تعادلی نامیده می‌شود)، کروماتیدهای خواهری از یکدیگر جدا شده و سلول‌های دختر هاپلوئید را به وجود می‌آورند. مکانیسم جداسازی کروماتیدهای خواهری در میوز II و میتوز، در واقع یکسان است. پژوهش‌های بسیاری روی اساس مولکولی رفتار کروموزوم‌ها در طی میوز، متمرکز شده‌اند.

پرسش‌های بحث ۳-۱۳

۱. ارتباط دهید. کروموزوم‌های یک سلول در متافاز میتوز چه شباهت و تفاوتی با کروموزوم‌های یک سلول در متافاز میوز II دارند؟
۲. چه می‌شد اگر؟ با توجه به اینکه کمپلکس سیناپتونمال در انتهای پروفاز ناپدید می‌شود، اگر کراسینگ اور رخ نمی‌داد، دو کروموزوم همتا چگونه به هم متصل می‌شدند؟ احتمالاً این فرایند چه تأثیری بر روی تشکیل گامت می‌گذاشت؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۴-۱۳ تنوع ژنتیکی حاصل از چرخه‌های زندگی جنسی در تکامل نقش دارد

چگونه تنوع ژنتیکی نشان داده شده در شکل ۱-۱۳ را توجیه کنیم؟ همان‌طور که در فصل‌های بعد خواهیم آموخت، جهش‌ها منابع بنیادی تنوع ژنتیکی هستند. این تغییرات در DNA یک موجود زنده، انواع گوناگون ژن‌ها به نام *الل‌ها*^۴ را به وجود می‌آورند. هنگامی که این تفاوت‌ها ایجاد شدند، بر خوردن الل‌ها طی تولیدمثل جنسی، تنوعی را ایجاد می‌کند که نتیجه آن این است که هر فرد از یک گونه، ترکیب اختصاصی از صفات خودش را داشته باشد.

شکل ۹-۱۳ میتوز و میوز را با یکدیگر مقایسه می‌کند. میوز، تعداد مجموعه‌های کروموزومی را از دو (دیپلوئید) به یک (هاپلوئید) کاهش می‌دهد، درحالی‌که میتوز تعداد مجموعه‌های کروموزومی را ثابت نگه می‌دارد. بنابراین، میتوز سلول‌های دختری را تولید می‌کند که از نظر ژنتیکی شبیه به یکدیگر و شبیه سلول‌های والد هستند، درحالی‌که میوز سلول‌های دختری را به وجود می‌آورد که از نظر ژنتیکی با سلول والد خود و با یکدیگر متفاوت هستند. سه رویداد فقط مختص میوز هستند و هر سه طی میوز I روی می‌دهند:

۱. سیناپس و کراسینگ اور. طی پروفاز I، کروموزوم‌های همتای مضاعف‌شده، به وسیله ساختار پروتئینی به نام کمپلکس سیناپتونمال، به طور فیزیکی از طول به یکدیگر متصل می‌شوند؛ این فرایند سیناپس^۱ نامیده می‌شود. طی پروفاز I، بازآرایی ژنتیکی بین کروماتیدهای غیرخواهری نیز روی می‌دهد که کراسینگ اور^۲ نامیده می‌شود. سیناپس و کراسینگ اور معمولاً در میتوز رخ نمی‌دهند.
۲. تتراده‌ها روی صفحه متافازی. در متافاز I میوز، جفت کروموزوم‌های همتا (تتراده‌ها) در صفحه متافازی قرار می‌گیرند، درحالی‌که در میتوز، کروموزوم‌های مضاعف‌شده هریک به طور مجزا روی آن قرار می‌گیرند.
۳. جدا شدن کروموزوم‌های همتا. در آنافاز I میوز، کروموزوم‌های مضاعف‌شده هر جفت کروموزوم همتا، به سمت قطب‌های مخالف حرکت می‌کنند، اما کروماتیدهای خواهری هر کروموزوم مضاعف‌شده همچنان متصل به هم باقی می‌مانند. در میتوز، کروماتیدهای خواهری از هم جدا می‌شوند. کروماتیدهای خواهری در طول میوز I چگونه با یکدیگر می‌مانند، اما در میوز II و میتوز از یکدیگر جدا می‌شوند؟ کروماتیدهای خواهری توسط کمپلکس‌های پروتئینی به نام کوهسین‌ها،^۳ در سرتاسر طول‌شان به یکدیگر متصلند. این اتصال تا انتهای متافاز میتوز ادامه دارد؛ در این هنگام، آنزیم‌ها کوهسین‌ها را برش می‌دهند، در نتیجه کروماتیدهای خواهری آزاد شده و به سمت قطب‌های مخالف حرکت می‌کنند. در میوز، چسبندگی کروماتیدهای خواهری در دو گام آزاد می‌شود، یکی در آنافاز I و دیگری در آنافاز II. در متافاز I، کروموزوم‌های همتا توسط چسبندگی بین بازوهای کروماتیدهای خواهری در نواحی پس از نقاط کراسینگ اور، به یکدیگر متصل می‌شوند. در نقاط کراسینگ اور، قطعات کروماتیدهای خواهری، متعلق به کروموزوم‌های متفاوتی

1- Synapsis
2- Crossing over
3- Cohesins

4- Alleles

منشأ گوناگونی ژنتیکی بین زاده‌ها

در گونه‌هایی که تولیدمثل جنسی دارند، رفتار کروموزوم‌ها طی میوز و لقاح، علت اصلی بیش‌تر تنوعی است که در هر نسل ایجاد می‌شود. اجازه دهید سه مکانیسمی که در تنوع ژنتیکی حاصل از تولیدمثل جنسی نقش دارند را بررسی کنیم: جور شدن مستقل کروموزوم‌ها، کراسینگ اور، و لقاح تصادفی.

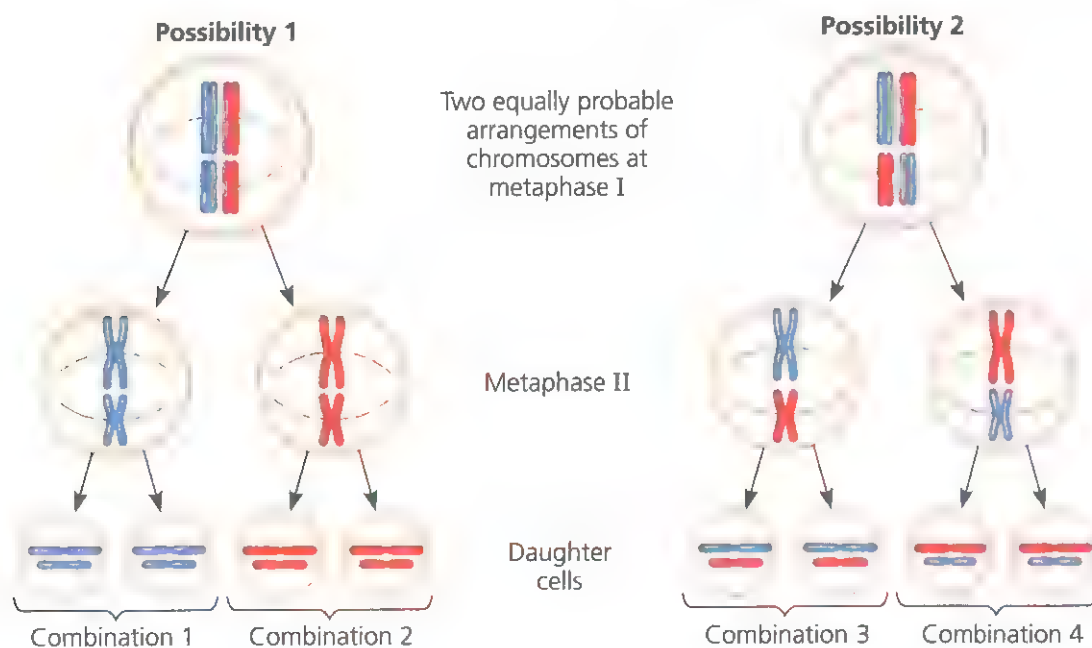
جور شدن مستقل کروموزوم‌ها

یک جنبهٔ تولیدمثل جنسی که تنوع ژنتیکی را ایجاد می‌کند، تعیین موقعیت جفت کروموزوم‌های هم‌تا نسبت به سایر کروموزوم‌ها در متافاز میوز I است. در متافاز I، جفت کروموزوم‌های هم‌تا، که هر جفت شامل یک کروموزوم مادری و یک کروموزوم پدری هستند، در صفحهٔ متافازی قرار می‌گیرند (توجه کنید که اصطلاحات مادری و پدری به‌ترتیب به پدر و مادر شخصی اشاره می‌کنند که سلول‌های آن در حال انجام میوز هستند). اعضای هر جفت کروموزوم ممکن است با کروموزوم هم‌تای پدری یا مادری خود، نزدیک‌تر به یک قطب سلول جهت‌گیری کنند - این جهت‌گیری مانند پرتاب یک سکه، کاملاً تصادفی است. بنابراین یک سلول دخترتری خاص در میوز I، ۵۰٪ شانس دارد که از یک جفت کروموزوم هم‌تای خاص، کروموزوم مادری را بگیرد و ۵۰٪ احتمال دارد که کروموزوم پدری را دریافت کند.

از آنجایی که هر جفت کروموزوم هم‌تا در متافاز I به‌طور مستقل از جفت‌های دیگر قرار می‌گیرد، در نتیجه در میوز I، دسته‌بندی هر

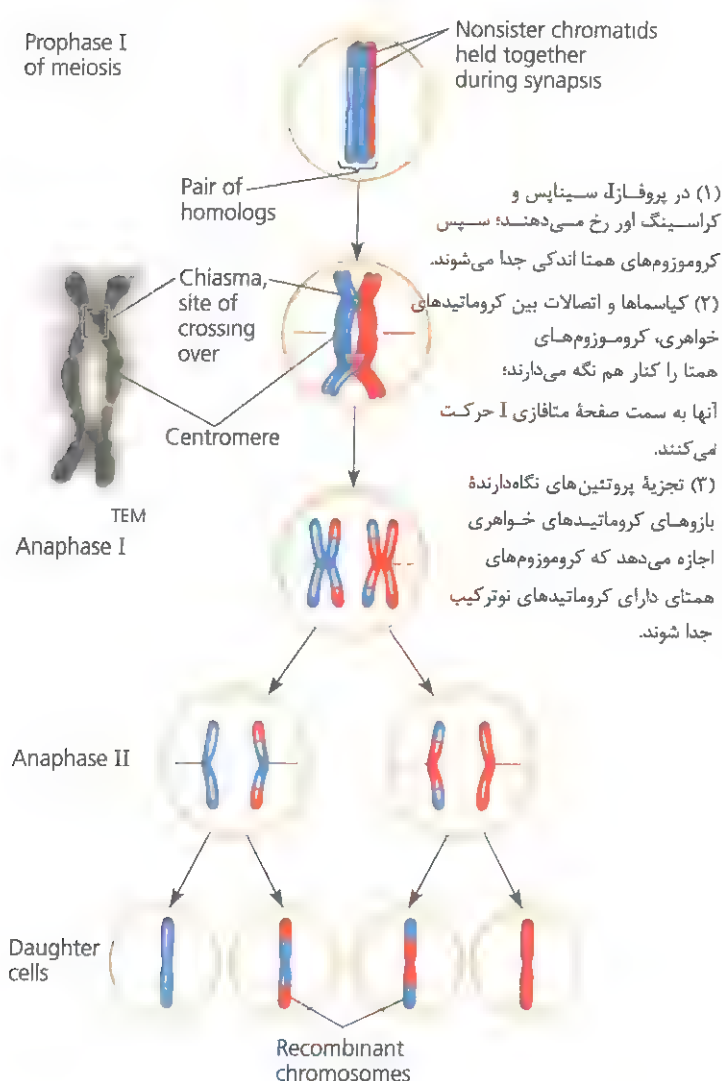
جفت کروموزوم هم‌تای پدری و مادری به سلول‌های دختر به‌طور مستقل از جفت کروموزوم‌های دیگر صورت می‌گیرد. این فرایند جور شدن مستقل نام دارد. هر سلول دختر فقط یک وضعیت از تمام ترکیبات احتمالی کروموزوم‌های مادری و پدری را نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل ۱۰-۱۳ نشان داده شده، تعداد ترکیبات ممکن برای سلول‌های دختر حاصل از میوز یک سلول دیپلوئید با دو جفت کروموزوم هم‌تا (2^n)، چهار است. توجه داشته باشید که از میوز یک سلول فقط دوتا از چهار ترکیب سلول‌های دختر نشان داده شده در تصویر، حاصل خواهند شد، زیرا یک سلول والد فقط یکی از حالات ممکن انواع جور شدن کروموزوم‌ها در متافاز I را خواهد داشت نه هر دو حالت آن‌را. اما اجتماعی از سلول‌های دختر که حاصل از میوز تعداد زیادی سلول دیپلوئید هستند، شامل هر چهار نوع ترکیب ممکن با نسبت‌های تقریباً مساوی خواهند بود. در مورد $n=3$ ، هشت ترکیب کروموزومی برای سلول‌های دختر، امکان‌پذیر خواهد بود. به‌طور کلی‌تر، تعداد ترکیب‌های ممکن برای جور شدن کروموزوم‌ها به‌طور مستقل طی میوز 2^n خواهد بود که n عدد هاپلوئید جاندار است.

در مورد انسان، عدد هاپلوئید (n) در فرمول 2^n است. بنابراین تعداد ترکیب‌های ممکن برای کروموزوم‌های پدری و مادری در گامت‌های حاصل 2^{23} یا حدود $8/4$ میلیون است. هر گامتی که شما در طول زندگی خود به‌وجود می‌آورید شامل یکی از $8/4$ میلیون نوع ترکیب ممکن برای کروموزوم‌های گرفته‌شده از پدر یا مادران است.



◀ شکل ۱۰-۱۳ جور شدن مستقل کروموزوم‌های هم‌تا در میوز.

کراسینگ اور



◀ شکل ۱۱-۱۳ نتایج کراسینگ اور طی میوز.

مستقل طی میوز است را نشان می‌دهد. به هم پیوستن یک گامت نر با یک گامت ماده طی لقاح، یک زیگوت که دارای یکی از حدود ۷۰ تریلیون (۲۳ میلیون × ۲۳ میلیون) ترکیب دیپلوئید است را به وجود خواهد آورد. با اضافه کردن تنوع حاصل از کراسینگ اور، حالات ممکن واقعاً نجومی خواهد شد. بنابراین عجیب نخواهد بود که خواهر و برادرها می‌توانند بسیار متفاوت باشند. شما واقعاً منحصر به فرد هستید.

اهمیت تکاملی تنوع ژنتیکی در جمعیت‌ها

تکامل. اکنون که شما یاد گرفته‌اید که در یک جمعیت دارای تولیدمثل جنسی، چگونه بین زاده‌ها ترکیبات جدید زن‌ها به وجود می‌آیند، اجازه دهید ببینیم تنوع ژنتیکی در یک جمعیت چه

به عنوان یک نتیجه جور شدن مستقل کروموزوم‌ها طی میوز، هریک از ما مجموعه‌ای از گامت‌ها را تولید می‌کنیم که ترکیب آنها با ترکیب کروموزوم‌هایی که از هر یک از والدین خود گرفته‌ایم، تفاوت زیادی دارند. شکل ۱۰-۱۳ نشان می‌دهد که هر کروموزوم خاص در یک گامت از نظر منشأ منحصرأ پدری یا مادری است. ولی در حقیقت، این حالت وجود ندارد چون کراسینگ اور، کروموزوم‌های نو ترکیب^۱ ایجاد می‌کند؛ این کروموزوم‌های منحصر به فرد زن‌هایی را دربر دارند که از هر دو والد دریافت شده‌اند (شکل ۱۱-۱۳). در انسان به طور متوسط برای هر جفت کروموزوم، بسته به اندازه آنها و موقعیت سانترومر، یک تا سه پدیده کراسینگ اور، روی می‌دهد.

کراسینگ اور خیلی زود و در پروفاز I هنگامی که جفت کروموزوم‌های همتا آزادانه از طول در امتداد هم قرار می‌گیرند، آغاز می‌شود. هر زن روی یک کروموزوم همتا دقیقاً با زن مربوط به خود روی همتای دیگر، در کنار هم ردیف می‌شوند. در یک رویداد کراسینگ اور، مولکول‌های DNA دو کروماتید غیرخواهری که یکی کروماتید مادری و دیگری کروماتید پدری از یک جفت همتا هستند، شکسته شده و به همان نقطه کروماتید دیگر متصل می‌شوند. در نتیجه، دو قطعه از کروموزوم‌های همتا با یکدیگر جابه‌جا یا متقاطع می‌شوند و کروموزوم‌هایی با ترکیب جدیدی از زن‌های مادری و پدری ایجاد می‌گردند (شکل ۱۱-۱۳ را ببینید).

کروموزوم‌هایی که شامل یک یا دو کروماتید نو ترکیب هستند، در متافاز II می‌توانند به دو طریق متفاوت نسبت به کروموزوم‌های دیگر جهت‌گیری کنند، زیرا کروماتیدهای خواهری آنها، دیگر مشابه یکدیگر نیستند. جور شدن مستقل این کروماتیدهای خواهری غیرمشابه در طی میوز II نیز تنوع ژنتیکی سلول‌های دختر حاصل از میوز را افزایش می‌دهد.

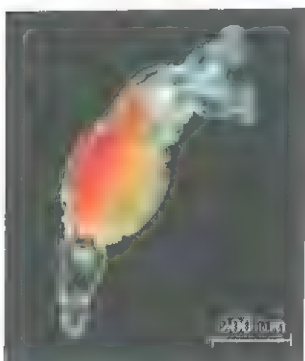
شما در فصل ۱۵ در مورد کراسینگ اور بیشتر یاد خواهید گرفت. اکنون نکته مهم این است که کراسینگ اور با کنار هم قرار دادن DNA دریافت‌شده از دو والد در یک کروموزوم متفرد، یک منبع مهم تنوع ژنتیکی را در چرخه‌های زندگی جنسی ایجاد می‌کند.

لقاح تصادفی

ماهیت تصادفی بودن لقاح، تنوع ژنتیکی حاصل از میوز را افزایش می‌دهد. برای مثال، در انسان، هر گامت نر یا ماده، یکی از تقریباً ۸/۴ میلیون ترکیب کروموزومی که حاصل از جور شدن

1- Recombinant chromosomes

جانداران افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، آنها در محیط‌هایی زندگی می‌کنند که ممکن است مدت زمان طولانی خشک شوند، در طول این مدت آنها می‌توانند به حالت تعلیق در آیند. در این حالت، غشاهای سلولی آنها ممکن است در برخی از نقاط شکاف برداشته و موجب ورود DNA از سایر روتیفرها و حتی سایر گونه‌ها به درون آنها شود. شواهد پیشنهاد می‌کند که این DNA می‌تواند داخل ژنوم این روتیفر شده و موجب افزایش تنوع ژنتیکی شود. (در مورد این فرایند، که انتقال افقی ژن نامیده می‌شود، در فصل ۲۶ بیشتر خواهید آموخت). در حالت کلی، این مطالعات این نظریه را تأیید می‌کنند که تنوع ژنتیکی از نظر تکاملی مفید است و اینکه مکانیسم‌های مختلفی برای



شکل ۱۲-۱۳ یک دلوئید روتیفر، جانوری که تنها از طریق غیرجنسی تولیدمثل می‌کند.

ایجاد تنوع ژنتیکی در دلوئید روتیفرها تکامل یافته‌اند. در این فصل مشاهده کرده‌ایم که چگونه تولیدمثل جنسی در گوناگونی ژنتیکی موجود در یک جمعیت که نهایتاً از جهش‌ها حاصل می‌شود، نقش دارد. اگرچه داروین بیان کرد که تنوع وراثتی چیزی است که تکامل را ممکن می‌سازد، ولی او نتوانست توضیح دهد که چرا زاده‌ها شبیه والدین خود هستند (کاملاً مشابه آنها نیستند). گریگور مندل که معاصر با داروین بود نظریهٔ وراثت را بنیان‌گذاری کرد و به توضیح گوناگونی ژنتیکی کمک کرد اما کشفیات او تا سال ۱۹۰۰ که بیش از ۱۵ سال پس از مرگ داروین (۱۸۸۲-۱۸۰۹) و مندل (۱۸۸۴-۱۸۲۲) بود، روی زیست‌شناسان تأثیر به‌سزایی نگذاشت. در فصل بعدی، شما خواهید آموخت که مندل چگونه قوانین حاکم بر صفات وراثتی خاص را کشف کرد.

پرسش‌های بحث ۴-۱۳

۱. منشأ اصلی الل‌های مختلف ژن‌ها چیست؟

۲. عدد دیپلوئید مگس سرکه ۸ و زنبور عسل ۳۲ می‌باشد. اگر کراسینگ اور رخ ندهد تنوع در میان زاده‌های مگس سرکه بیشتر خواهد بود یا زنبور عسل؟ توضیح دهید.

۳. چه می‌شد اگر ؟ تحت چه شرایطی کراسینگ اور در طی میوز به ایجاد تنوع در بین سلول‌های دختری کمک نمی‌کند؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

ارتباطی با تکامل دارد. داروین تشخیص داد که یک جمعیت از طریق تفاوت در موفقیت تولیدمثلی اعضای مختلف آن تکامل می‌یابد. به‌طور متوسط، افرادی که نسبت به محیط خود سازگارترین هستند بیشترین زاده‌ها را به‌وجود می‌آورند، بنابراین ژن‌های خود را به نسل بعد انتقال می‌دهند. نتیجهٔ این انتخاب طبیعی، تجمع‌یافتن انواع ژنتیکی مناسب برای آن محیط است. وقتی محیط تغییر می‌کند، اگر در هر نسل حداقل بعضی از افراد بتوانند به‌طور مؤثری با شرایط جدید خود را وفق دهند، جمعیت ممکن است بقای خود را حفظ کند. جهش‌ها، منبع اصلی الل‌های گوناگون هستند، که سپس در طی میوز با یکدیگر مخلوط می‌شوند. ترکیبات جدید و متفاوت الل‌ها، ممکن است نسبت به ترکیب الل‌های قبلی، کارآیی بهتری داشته باشند. توانایی تولید مثل جنسی در ایجاد تنوع ژنتیکی، یکی از معمول‌ترین توضیحات پیشنهادی است که در مورد ماندگاری تکاملی این فرایند وجود دارد.

از طرف دیگر، در یک محیط ثابت، ظاهراً تولیدمثل غیرجنسی سودمندتر است، زیرا موجب جاودان‌سازی ترکیبات موفق اللی می‌شود. به‌علاوه، تولیدمثل غیرجنسی کم‌خرج‌تر است؛ به دلایلی که در فصل ۴۶ شرح داده خواهند شد، جاندار در تولیدمثل غیر جنسی در مقایسه با تولیدمثل جنسی انرژی کم‌تری مصرف می‌کند.

برخلاف این معایب ظاهری، تا آنجایی که می‌دانیم تولید مثل جنسی تقریباً در بین تمامی جانوران وجود دارد. در حالی که گونه‌های کمی در شرایط غیرمعمول، قادر به تولید مثل غیر جنسی هستند. بهترین مثال این مورد تا به امروز، گروهی از جانوران میکروسکوپی به‌نام دلوئید روتیفرها، bdelloid rotifers (b آن تلفظ نمی‌شود) است که در شکل ۱۲-۱۳ نشان داده شده است. این گروه شامل حدود ۴۰۰ گونه است که در محیط‌های بسیار متفاوتی در سراسر جهان زندگی می‌کنند. محل زندگی طبیعی آنها، نهرها، اعماق دریاچه‌ها، گودال‌های آب باران، گل‌سنگ‌ها، پوست درخت، و توده‌های گیاهی در حال فساد است. مطالعات جدید شواهد متقاعدکننده‌ای فراهم کرده‌اند که این جانوران تنها از طریق غیر جنسی تولید مثل می‌کنند و احتمالاً در ۴۰ میلیون سال گذشته، از زمان پیدایش‌شان تا کنون، تولید مثل جنسی نداشته‌اند.

آیا کشف دلوئید روتیفر که به طریق غیر جنسی تولیدمثل می‌کند و از نظر تکاملی موفق است، مزیت تنوع ژنتیکی که نتیجهٔ تولیدمثل جنسی است را مورد تردید قرار می‌دهد؟ برعکس، این گروه احتمالاً استثنایی است که این قانون را اثبات می‌کند. زیست‌شناسان در بررسی دلوئید روتیفر مکانیسم‌هایی را کشف کردند که جدای از تولید مثل جنسی، تنوع ژنتیکی را در این

13

مرور فصل

خلاصه مفاهیم کلیدی

۱۳-۱ فرزندان از طریق کروموزوم‌ها ژن‌ها را از والدین دریافت می‌کنند

○ هر ژن در DNA یک موجود زنده، یک لوکوس (جایگاه) معین روی یک کروموزوم خاص دارد. ما یک مجموعه کروموزوم را از مادر خود و یک مجموعه کروموزوم را از پدرمان دریافت می‌کنیم.

○ در تولیدمثل غیرجنسی، یک والد از طریق میتوز زاده‌هایی را تولید می‌کند که از نظر ژنتیکی مشابه یکدیگرند. تولیدمثل جنسی، مجموع ژن‌ها را از دو والد مختلف ترکیب می‌کند و زاده‌های گوناگون از نظر ژنتیکی را به وجود می‌آورد.

? توضیح دهید چرا فرزندان انسان‌ها به والدین خود شبیه هستند اما همانند آنها نیستند.

۱۳-۲ لقاح و میوز در چرخه‌های زندگی جنسی تناوب دارند

◀ سلول‌های پیکری طبیعی انسان ۴۶ کروموزوم دارند که از دو مجموعه ۲۳ کروموزومی تشکیل شده است. هر مجموعه ۲۳ کروموزومی از یکی از والدین گرفته شده است. در سلول‌های دیپلوئید (۲n - ۴۶)، هر یک از ۲۲ اتوزوم مادری، یک کروموزوم همتای پدری دارد. بیست و سومین جفت، کروموزوم‌های جنسی، معین می‌کنند که یک شخص زن (XX) یا مرد (XY) باشد.

◀ در انسان بالغ از نظر جنسی، تخمدان‌ها و بیضه‌ها از طریق میوز، گامت‌های هاپلوئید را تولید می‌کنند و هر گامت هاپلوئید شامل یک مجموعه ۲۳ کروموزومی است. طی لقاح، یک تخمک و اسپرم به هم می‌پیوندند و یک سلول منفرد دیپلوئید به نام زیگوت را تشکیل می‌دهند که از طریق میتوز به یک موجود زندهٔ پرسلولی نمو می‌یابد.

◀ چرخه‌های زندگی جنسی در زمان‌بندی میوز نسبت به لقاح و از نظر مرحله یا مراحل از چرخه، که در آن یک جاندار پرسلولی از طریق میتوز تولید می‌شود، با یکدیگر متفاوتند.

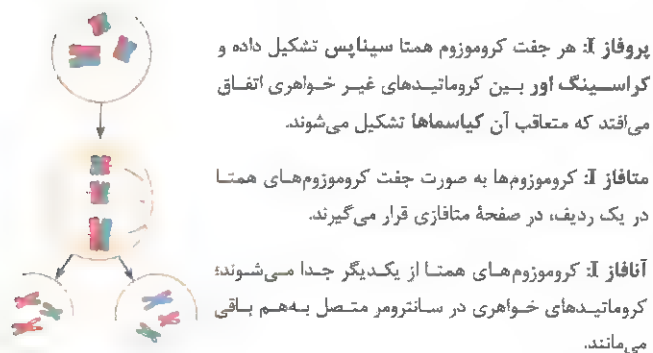
? چرخهٔ زندگی جانوران و گیاهان را با یکدیگر مقایسه کرده و شباهت‌ها و تفاوت‌های آنها را ذکر کنید.

۱۳-۳ میوز، تعداد مجموعه‌های کروموزومی را از دیپلوئید به

هاپلوئید کاهش می‌دهد

◀ میوز I و میوز II، چهار سلول دختر هاپلوئید ایجاد می‌کنند. تعداد مجموعهٔ کروموزوم‌ها طی میوز I که تقسیم کاهش است از دیپلوئید به هاپلوئید کاهش می‌یابد.

◀ میوز به وسیلهٔ سه رویدادی که در میوز I اتفاق می‌افتد از میتوز قابل تشخیص است:



◀ چسبندگی کروماتیدهای خواهری و کراسینگ اور، با همدیگر کیاسماها را به وجود می‌آورند، که تا آنافاز I کروموزوم‌های همتا را در کنار یکدیگر نگه می‌دارند. کوهسین‌های امتداد بازوهای کروماتیدی، در آنافاز I تجزیه شده و باعث جدایی کروموزوم‌های همتا می‌شوند. تجزیهٔ کوهسین‌ها در سانترومرها در آنافاز II، موجب جدایی کروماتیدهای خواهری می‌شود.

? در طی پروفاز I، کروموزوم‌های همتا با یکدیگر جفت شده، سیناپس تشکیل می‌دهند و کراسینگ اور صورت می‌گیرد. توضیح دهید چرا این فرایند در طی پروفاز II نیز نمی‌تواند رخ دهد.

۱۳-۴ تنوع ژنتیکی حاصل از چرخه‌های زندگی جنسی در تکامل

نقش دارد

◀ وقایع تولیدمثل جنسی که در تنوع ژنتیکی یک جمعیت مشارکت دارند شامل جور شدن مستقل کروموزوم‌ها طی میوز، کراسینگ اور طی میوز I، و لقاح تصادفی بین اسپرم‌ها و تخمک‌ها هستند. کراسینگ اور شامل برش و اتصال دوبارهٔ DNA کروماتیدهای غیر خواهری در یک جفت کروموزوم همتا است، که موجب نوترکیبی کروماتیدها و تشکیل کروموزوم‌های نوترکیب می‌شود.

۹- شما چطور می‌توانید بگویید که سلول موجود در سؤال ۸ در حال انجام میوز است نه میتوز؟

۱۰- ارتباط تکاملی

بسیاری از گونه‌ها می‌توانند تولیدمثل جنسی یا غیرجنسی داشته باشند. در مورد اهمیت تکاملی زمانی که شرایط نامساعد می‌شود و موجود زنده تولیدمثل خود را از غیرجنسی به جنسی تغییر می‌دهد، توضیح دهید.

۱۱- تحقیق علمی

طرح بالا یک سلول میوزی را در یک فرد خاص نشان می‌دهد. مطالعه قبلی نشان داده است که ژن کک و مک در لوکوس F قرار دارد، و ژن رنگ مو در لوکوس H قرار گرفته است، و هر دو بر روی کروموزوم بلند قرار دارند. فردی که این سلول از او گرفته شده، الل‌های گوناگونی از هر ژن را به ارث برده است («کک و مک» و «موی سیاه» از یک والد و «فقدان کک و مک» و «موی بور» از والد دیگر). ترکیب اللی را در گامت‌های حاصل از این رویداد میوزی پیش‌بینی کنید. (اگر ادامه میوز را رسم کنید و الل‌ها را با نام مشخص کنید به شما کمک خواهد کرد.) سایر ترکیبات احتمالی از این الل‌ها در گامت‌های این فرد را نام ببرید.

۱۲- دربارهٔ متنوع‌مطرح‌کننده در زیر توضیح دهید

اساس ژنتیکی حیات. ادامهٔ حیات به اطلاعات وراثتی موجود در مولکول DNA بستگی دارد. در یک متن کوتاه (۱۰۰ تا ۱۵۰ لغت) توضیح دهید چگونه رفتار کروموزوم‌ها در طی تولیدمثل جنسی در جانوران، موجب ایجاد صفات والدی در فرزندان، و هم‌زمان با آن موجب تنوع ژنتیکی در بین فرزندان می‌شود.

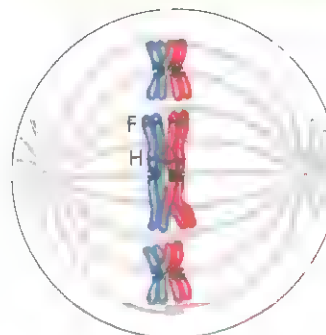
◀ تنوع ژنتیکی مادهٔ خام تکامل به‌وسیلهٔ انتخاب طبیعی است. جهش‌ها منابع اصلی این تنوع هستند. تولید ترکیبات جدیدی از ژن‌های گوناگون در تولیدمثل جنسی، گوناگونی ژنتیکی بیشتری را ایجاد می‌کند. جانورانی که تنها از طریق غیر جنسی تولیدمثل می‌کنند، کاملاً نادر بوده و مزیت به‌ظاهر زیاد تنوع ژنتیکی را نشان می‌دهند.

توضیح دهید چگونه سه فرایند مکتص میوز، تنوع ژنتیکی زیادی به‌وجود می‌آورند.

خود را بیازمایید

با مراجعه به سایت www.masteringbiology.com

به سؤالات چندگزینه‌ای ۱ تا ۷ پاسخ دهید.



۸- ترسیم کنید. طرح سمت چپ،

یک سلول را در میوز نشان می‌دهد.

(a) این تصویر را بر روی یک ورق

کاغذ جداگانه رونویسی کرده و با

رسم خط یا پرانتز این ساختارها را

نشان دهید: کروموزوم (به صورت

هماندسازی شده یا همانندسازی

نشده)، سانترومر، کینه‌توکور،

کروماتیدهای خواهری، کروماتیدهای غیر خواهری، جفت کروموزوم همتا،

کیاسما، چسبندگی کروماتیدهای خواهری.

(b) ترکیب یک مجموعهٔ هاپلوئید و یک مجموعهٔ دیپلوئید را توضیح

دهید.

(c) مرحله‌ای از میوز که نشان داده شده است را مشخص کنید.



مندل و ایده ژن

◀ شکل ۱- ۱۴ گرگور مندل، چه اصولی از وراثت را با آمیزش گیاهان نخودفرنگی کشف کرد؟

مفاهیم کلیدی

- ۱- ۱۴ مندل با داشتن رویکردی علمی توانست دو قانون وراثت را کشف کند
- ۲- ۱۴ وراثت مندلی تابع قوانین احتمالات است
- ۳- ۱۴ الگوهای وراثتی، اغلب پیچیده‌تر از آن هستند که توسط ژنتیک ساده مندلی قابل پیش‌بینی باشند
- ۴- ۱۴ بسیاری از صفات انسان از الگوهای وراثتی مندل پیروی می‌کنند

نگاه کلی

طرحی از دسته کارت ژن‌ها

اگر شما تصادفاً زنی با موهای بنفش روشن را در حال راه رفتن در خیابان ببینید، احتمالاً نتیجه می‌گیرید که وی رنگ موی عجیبش را از هیچ‌یک از والدینش به ارث نبرده است. چشمانی با رنگ قهوه‌ای، آبی، سبز یا خاکستری؛ موهایی به رنگ مشکی، قهوه‌ای، بور یا قرمز، تنها مثال‌هایی در مورد گستره صفات ارثی می‌باشند که ما در افراد یک جمعیت می‌بینیم. این صفات طبق چه قانونی از والدین به فرزندان منتقل می‌شوند؟

یکی از راه‌های ممکن برای توجیه وراثت، فرضیه «آمیختگی صفات»^۱ است که بیان می‌کند صفات به ارث رسیده به فرزندان، حد واسطی از صفات والدین هستند، همانند ترکیب رنگ آبی و زرد که

حاصل آن سبز می‌شود. بر طبق این فرضیه، پیش‌بینی می‌شود که در یک جمعیت با آمیزش تصادفی، پس از چندین نسل، افراد جمعیت به هم شبیه خواهند شد. اما، مشاهده روزمره ما و همچنین آزمایش‌هایی که روی حیوانات و گیاهان انجام شده است، این فرضیه را نقض می‌کند. فرضیه آمیختگی صفات همچنین در مورد صفاتی که در یک نسل مشاهده نمی‌شوند اما در نسل بعدی ظهور پیدا می‌کنند، توجیهی ندارد.

فرضیه ذره‌ای وراثت^۲، یا ایده ژن، جایگزین مدل آمیختگی صفات شد. این فرضیه بیان می‌کند که والدین واحدهای مجزای قابل توارث (ژن‌ها) را به فرزندان خود منتقل می‌کنند. مجموعه ژن‌های یک جاندار، بیشتر شبیه یک دسته ورق بازی است تا سطلی پر از رنگ. ژن‌ها همانند ورق‌های بازی می‌توانند بر بخورند و از یک نسل به نسل دیگر منتقل شوند.

ژنتیک امروزی و مدرن در حیات یک کلیسا توسط راهبی به نام گرگور مندل^۳، که مکانیسم وراثت ذره‌ای را مستند کرد، تکوین یافت. شکل ۱- ۱۴ مندل (ردیف عقب، یک گل‌آویز در دستش دارد) را با هم‌راهبه‌هایش نشان می‌دهد. مندل نظریه خود را چندین دهه پیش از آنکه رفتار کروموزوم‌ها توسط میکروسکوپ بررسی شود و به اهمیت آنها پی برده شود، بیان کرد. بنابراین در این فصل، ما از بحث کروموزوم‌ها منحرف نمی‌شویم تا بگوئیم که چگونه مندل به نظریه خود رسید؛ و همچنین چگونگی پیش‌بینی برخی از صفات

2- Particulate hypothesis of inheritance

3- Gregor Mendel

1- Blending

تشویق می‌کردند. علاوه بر این، بسیاری از اساتید و محققان دانشگاهی همراه مندل در کلیسا زندگی می‌کردند. و از همه مهم‌تر این بود که راهبان علاقه‌ای دیرین به پرورش گیاهان داشتند. تقریباً در سال ۱۸۵۷ بود که مندل برای تحقیق بر روی وراثت شروع به پرورش نخودفرنگی در حیاط کلیسا کرد. این مطلب به‌توبه خود مسأله خارق‌العاده‌ای به‌نظر نمی‌رسید، مطلبی که مهم بود رویکرد تازه مندل درباره مسأله قدیمی وراثت بود.

بهترین انتخاب برای مندل، نخودفرنگی بود زیرا آن‌ها بسیار متنوعند. برای مثال، یکی از انواع نخودفرنگی دارای گلبرگ ارغوانی و نوع دیگر دارای گلبرگ سفید است. یک خصیصه ارثی، مانند رنگ گلبرگ، که در میان افراد مختلف یک گونه متنوع است، صفت^۵ نامیده می‌شود. به انواع مختلف یک صفت، حالت^۶ می‌گویند، مثل ارغوانی یا سفید بودن گلبرگ گل‌ها.

دیگر مزایای استفاده از نخودفرنگی، فاصله کوتاه بین زاد و ولدها و تعداد زیاد فرزندان حاصل از هر آمیزش است، به‌علاوه، مندل می‌توانست آمیزش بین گیاهان را به دقت کنترل کند. اندام‌های تولیدمثلی گیاه نخودفرنگی در گل‌های این گیاه هستند و هر گل نخودفرنگی هم دارای اندام‌های تولیدکننده گرده (پرچم‌ها) و هم دارای یک اندام حاوی تخمک (برچه)^{*} است. در طبیعت، گیاهان نخود فرنگی معمولاً خودلقاح هستند؛ دانه‌های گرده از پرچم‌ها بر روی برچه همان گل می‌نشینند، و اسپرم‌های آزادشده از این دانه‌های گرده، تخمک‌های موجود در برچه را بارور می‌کنند. مندل برای انجام دگرلقاحی (لقاح بین گیاهان مختلف)، پرچم‌های نابالغ گیاه را قبل از تولید گرده قطع کرد و سپس گرده گیاه دیگری را بر روی گل‌های تغییر یافته پاشید (شکل ۲-۱۴). سپس هر یک از زیگوت‌های به‌وجود آمده، تکوین یافته و رویان‌های گیاهی (محصور در دانه) را به‌وجود آوردند. بنابراین مندل همواره می‌توانست از اصل و نسب دانه‌های جدید اطمینان حاصل کند.

مشخص را درمی‌یابیم و می‌فهمیم که الگوهای وراثتی بسیار پیچیده‌تر از آن چیزی هستند که مندل در حیاط خودش مشاهده کرد. در نهایت، ما می‌آموزیم که چگونه می‌توان از قوانین مندلی در گستره صفات ارثی انسان مثل وراثت گلبول قرمز داسی‌شکل استفاده کرد.

۱-۱۴ مندل با داشتن رویکردی علمی توانست دو قانون وراثت را کشف کند

مندل اصول پایه توارث را به‌وسیله پرورش گیاه نخودفرنگی، در آزمایش‌هایی که به دقت طراحی شده بودند، کشف کرد. زمانی که آزمایش‌های مندل را دنبال کنیم، شما عناصر کلیدی این فرایند علمی را، که در فصل ۱ معرفی شدند، درک خواهید کرد.

رویکرد تجربی و کمی مندل

مندل در مزرعه کوچک پدری خود در منطقه‌ای از اتریش که الان قسمتی از جمهوری چک و اسلواکی است بزرگ شد. در مدارس این منطقه زراعی، مندل به‌همراه دوستانش علاوه بر یادگیری دروس پایه به فعالیت‌های کشاورزی نیز می‌پرداخت. کمی بعد مندل توانست بر سختی و فشار اقتصادی خانواده خود غلبه کند و از دانش‌آموزان ممتاز دبیرستان و مؤسسه فلسفی آلموتز^۱ شود.

در سال ۱۸۴۳، در سن ۲۱ سالگی، مندل به صومعه آگوستینیان^۲ رفت. هنگامی که مندل نتوانست در آزمون آموزگاری قبول شود، به دانشگاه وین رفت و از سال ۱۸۵۱ تا ۱۸۵۳ در آنجا مشغول به تحصیل شد. این سال‌ها، سال‌های بسیار مهمی برای پیشرفت مندل به‌عنوان یک دانشمند بودند. دو تن از اساتید مندل بسیار تأثیرگذار بودند. یکی از آنها استاد فیزیک مندل، کریستین داپلر^۳ بود، که دانش‌آموزان خود را تشویق می‌کرد تا علم را از طریق آزمایش و تجربه بیاموزند و به مندل آموخت تا با استفاده از ریاضیات پدیده‌های طبیعی را توجیه کند. دیگری یک گیاه‌شناس به‌نام فرانز آنگر^۴ بود که علاقه مندل را در مورد تنوع گیاهان برانگیخت. این تأثیرات با هم، پایه‌ای برای تجربه‌های بعدی مندل با نخودفرنگی شدند.

پس از ورود به دانشگاه، مندل به‌عنوان معلم مشغول به کار شد. در این مدرسه معلمان دیگری بودند که مندل را به تحقیقات علمی

5- Character

6- Trait

* همان‌طور که در شکل ۶b-۱۳ آموختید، میوز در گیاهان هاگ‌ها را تولید می‌کند، نه گامت‌ها را. در گیاهان گل‌دار مانند نخودفرنگی، هر هاگ به صورت یک گامتوفیت میکروسکوپی تکوین می‌یابد که تنها دارای چند سلول است و بر روی گیاه والد قرار می‌گیرد. این گامتوفیت در دانه‌های گرده اسپرم تولید می‌کند و در برچه تخمک‌ها را تولید می‌کند. برای آسان کردن مطلب، ما در بحث لقاح در گیاهان، مرحله گامتوفیت را ذکر نخواهیم کرد.

1- Olmutz Philosophical institute

2- Augustinian

3- Christian Doppler

4- Franz Unger

هرگز موفق به کشف طبیعت ذره‌ای وراثت نمی‌شد (دلیل آن را بعداً متوجه می‌شوید).

مندل همچنین آزمایش‌های خود را به وسیلهٔ سویه‌های خالص^۳ شروع کرد. هنگامی که گیاهان خالص خودلقاحی کنند تمام زاده‌های آنها مثل هم خواهند بود. برای مثال، یک گیاه با گلبرگ ارغوانی در صورتی خالص خواهد بود که تمامی دانه‌های حاصل از خودلقاحی آن تبدیل به گل‌هایی با گلبرگ ارغوانی شوند.

در یکی از آزمایش‌ها، مندل دو گیاه خالص را - برای مثال گیاهی با گلبرگ ارغوانی را با گیاه گلبرگ سفید، دگرلقاحی داد (شکل ۲-۱۴ را ببینید)، به این نوع لقاح که بین دو نوع خالص صورت می‌گیرد دورگه‌گیری^۴ می‌گویند. والدین خالص را به عنوان نسل P (نسل والدی)^۵ در نظر می‌گیریم. زاده‌های دورگه آنها را نسل F_۱ (نسل اول فرزندی، لغت *filial* به معنای فرزند است) می‌نامیم. از خودلقاحی نسل F_۱ نسل F_۲ حاصل می‌شود (نسل فرزندی دوم). مندل معمولاً صفات موردنظر خود را حداقل تا نسل F_۲ دنبال می‌کرد. اگر مندل آزمایش‌های خود را تنها تا نسل F_۱ ادامه می‌داد، هیچ‌گاه نمی‌توانست قوانین وراثت را دریابد. تنها بررسی کمی مندل از نسل F_۲ بود که منجر به کشف دو مفهوم پایه‌ای وراثت شد، و اکنون از آنها به عنوان قوانین تفکیک ژن‌ها و جور شدن مستقل ژن‌ها یاد می‌شود.

قانون تفکیک ژن‌ها

اگر فرضیهٔ آمیختگی صفات درست بود آنگاه دورگه‌های F_۱ که حاصل دگرلقاحی بین گل‌های ارغوانی و سفید بودند می‌بایست به رنگ صورتی کمرنگ، یعنی حالت میانگین والدین خود، می‌بودند. اگر به شکل ۲-۱۴ توجه کنید، درمی‌یابید که نتیجهٔ آزمایش کاملاً مغایر این مطلب است. تمامی فرزندان نسل F_۱ دارای گلبرگ‌هایی ارغوانی، مانند والد خود هستند. پس چه اتفاقی برای تأثیر ژنتیکی والدین با گلبرگ سفید بر روی فرزندان‌شان افتاده است؟ اگر این اثر از بین رفته باشد، تمامی فرزندان حاصل از نسل F_۱ باید ارغوانی باشند. اما هنگامی که مندل گیاهان نسل F_۱ را به حال خود گذاشت تا خودلقاحی کنند، از رویاندن دانه‌های آنها دید که گلبرگ‌های سفید دوباره در نسل F_۲ نمایان شدند.

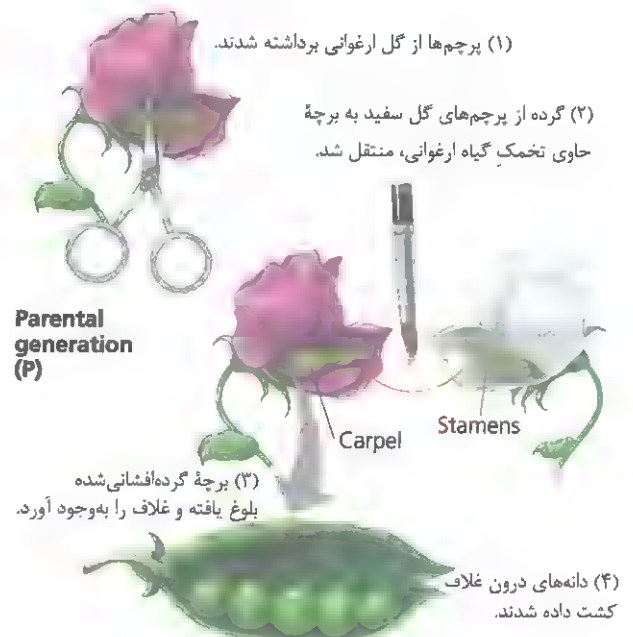
روش تحقیق

شکل ۲-۱۴

آمیزش دادن گیاهان نخودفرنگی

کاربرد: دانشمندان از طریق آمیزش دادن دو سویهٔ خالص از یک جاندار، می‌توانند الگوهای وراثتی را بررسی کنند. مندل نخودهایی را آمیزش داد که از لحاظ رنگ گلبرگ با هم تفاوت داشتند.

تکنیک:



نتایج: هنگامی که گرده‌های گل سفید، گیاه ارغوانی را بارور می‌کنند، در نسل اول گل‌های تمام دورگه‌ها به رنگ ارغوانی می‌شوند. نتیجهٔ آمیزش متقابل (انتقال گرده از گیاه ارغوانی به گل سفید) نیز همین خواهد بود.



مندل تنها به بررسی صفاتی پرداخت که به صورت «یا این یا آن» بودند و صفات پیوسته که به صورت «بیشتر یا کمتر»^۲ بودند را کنار گذاشت. برای مثال، گلبرگ‌ها یا دارای رنگ ارغوانی بودند یا سفید و حالت میانگینی بین این دو وجود نداشت. اگر مندل به جای این کار به بررسی صفات پیوسته - مثل وزن دانه‌ها - می‌پرداخت،

3- True-breeding
4- Hybridization
5- Parental generation

1- "either-or"
2- "more or less"

مندلی، به گلبرگ ارغوانی، حالت غالب^۱ و به گلبرگ سفید، حالت مغلوب^۲ می‌گویند. ظهور مجدد گیاهانی با گلبرگ سفید در نسل F_2 شاهدی بر آن است که عامل وراثتی گلبرگ سفید در اثر مجاورت با عامل وراثتی گلبرگ ارغوانی در نسل F_1 از بین نرفته است.

مندل سپس مشاهده کرد که الگویی یکسان برای شش صفت دیگر نخودفرنگی، که هریک دارای دو حالت بودند، وجود دارد (جدول ۱-۱۴). برای مثال، دانه‌های نخود والدی یا به‌شکل صاف یا به‌صورت چروکیده هستند. هنگامی که مندل دو نوع خالص را با هم دگرلقاحی داد، تمامی دورگه‌های F_1 دانه‌های صاف تولید کردند. بنابراین صاف بودن، حالت غالب است. همان‌گونه که در شکل ۳-۱۴ نشان داده شده است، در نسل F_2 حدود ۷۵٪ دانه‌ها صاف و ۲۵٪ چروکیده بودند (نسبت ۳ به ۱). حال به بررسی این مطلب می‌پردازیم که مندل چگونه توانست قانون تفکیک ژن‌ها را از آزمایش‌های خود استنباط کند؟ ما در بحث خود به‌جای لغاتی که مندل در زمان خودش به‌کار می‌برد از لغات جدید بهره می‌گیریم (برای مثال، به‌جای واژه «عامل وراثتی» که توسط مندل به‌کار برده می‌شد، از کلمه «ژن» استفاده می‌کنیم).

مدل مندل

مندل براساس شواهد خود که نسبت ۳ به ۱ را در میان زاده‌های نسل F_2 نخودفرنگی‌ها نشان می‌داد، مدلی را مطرح کرد. در این قسمت در مورد چهار مبحث مرتبط که این مدل را می‌سازند صحبت می‌کنیم. مبحث چهارم همان قانون تفکیک ژن‌ها است.

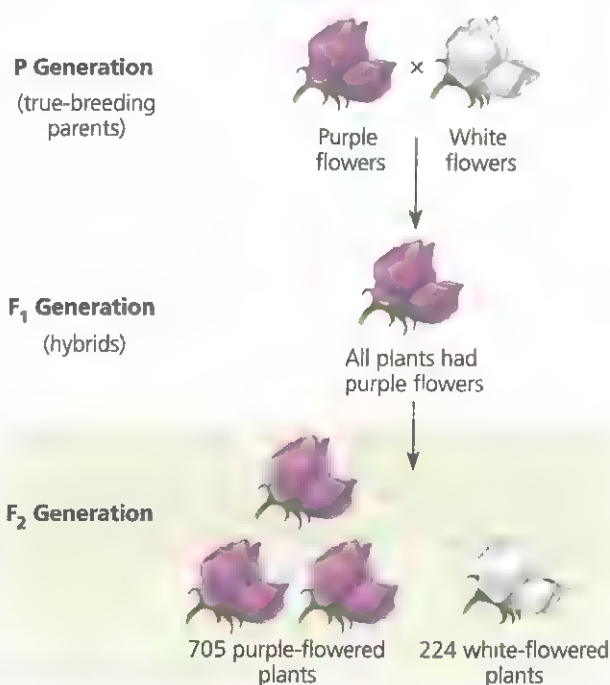
نخست، انواع مختلف ژن‌ها باعث ایجاد تنوع در صفات وراثتی می‌شوند. برای مثال، ژن مربوط به رنگ گلبرگ‌ها در گیاه نخودفرنگی، دارای دو نوع است، یکی برای گلبرگ ارغوانی و دیگری برای گلبرگ سفید. به انواع حالات مختلف یک ژن، ال می‌گویند (شکل ۴-۱۴). امروزه می‌توانیم این مفهوم را به کروموزوم‌ها و DNA منسوب کنیم. همان‌طور که در فصل ۱۳ اشاره کردیم، هر ژن دارای جایگاه (لوکوس) خاصی بر روی یک کروموزوم خاص می‌باشد. احتمال تغییر جزئی در توالی نوکلئوتیدهای DNA ی یک لوکوس و در نتیجه، تغییر در مفهوم اطلاعات آن وجود دارد. ال گلبرگ ارغوانی و ال گلبرگ سفید، دو نوع توالی DNA هستند که می‌توانند در لوکوس مربوط به رنگ گلبرگ بر روی یکی از کروموزوم‌های گیاه نخودفرنگی قرار بگیرند.

تحقیق

شکل ۳-۱۴

هنگامی که دورگه‌های ارغوانی‌رنگ نسل F_1 را به حال خود می‌گذاریم تا خودلقاحی کنند، گلبرگ‌های نسل F_2 به چه رنگی خواهند بود؟

آزمایش: مندل، گیاهان گلبرگ ارغوانی خالص را با گیاهان گلبرگ سفید خالص، آمیزش داد. دورگه‌های F_1 خودلقاحی کردند یا با دیگر دورگه‌های F_1 آمیزش داده شدند. سپس گیاهان نسل F_2 ، برای رنگ گلبرگ، بررسی شدند.



نتایج: هم گیاهان گلبرگ ارغوانی و هم گیاهان گلبرگ سفید در نسل F_2 با نسبت تقریبی ۳:۱ ظاهر شدند.

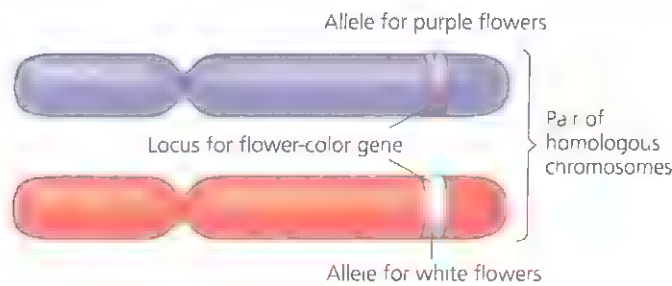
نتیجه‌گیری: عامل وراثتی برای حالت مغلوب (گلبرگ‌های سفید) در نسل F_1 ، تخریب یا حذف نشده بود، بلکه صرفاً توسط حضور عامل گل‌های ارغوانی، که یک حالت غالب است، پوشانده شده بود.

منبع:

G. Mendel, *Experiments in plant hybridization*, Proceedings of the Natural History Society of Brunn 4:3-47 (1866)

چه می‌شد اگر؟ اگر شما دو گیاه دارای گل‌های ارغوانی از نسل P را با یکدیگر آمیزش می‌دادید، انتظار داشتید چه نسبتی از صفات را در این فرزندان مشاهده کنید؟ توضیح دهید.

مندل فضای آزمایشی خیلی بزرگی را انتخاب کرد و در ثبت نتایج حاصل بسیار دقت نمود: ۷۵۵ عدد از گیاهان نسل F_2 دارای گلبرگ ارغوانی بودند و ۲۲۴ عدد از آنها گلبرگ سفید داشتند. این داده‌ها دارای نسبت تقریبی ۳ ارغوانی به ۱ سفید بودند (شکل ۳-۱۴). مندل این‌گونه استدلال کرد که عامل وراثتی برای سفیدی گلبرگ در نسل F_1 از بین نرفته، بلکه تنها هنگامی که عامل ارغوانی شدن گل حضور داشت، پنهان یا پوشیده می‌شد. در زبان



◀ شکل ۴-۱۴ به انواع مختلف یک ژن، ال می‌گویند. هر سلول پیکری دارای دو نسخه از هر کروموزوم (جفت کروموزوم همتا) و بنابراین دارای دو ال از هر ژن می‌باشد که ممکن است مشابه یا متفاوت باشند. این شکل، یک جفت کروموزوم همتا را در یک گیاه دورگه نسل F_1 نشان می‌دهد. کروموزوم حاوی ال مربوط به ارغوانی بودن گلبرگ‌ها (آبی) از یک والد و کروموزوم حاوی ال سفید بودن گلبرگ‌ها (قرمز) از والد دیگر به ارث رسیده است.










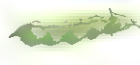




سوم، اگر دو ال موجود در یک لوکوس متفاوت باشند، تنها یکی از آنها یعنی ال غالب بر روی ظاهر جاندار اثرگذار است و ال دیگر یعنی ال مغلوب تأثیر قابل توجهی بر روی ظاهر جاندار ندارد. بنابراین گیاهان نسل F_1 در آزمایش مندل ارغوانی بودند زیرا ال رنگ ارغوانی، غالب و ال گلبرگ سفید، مغلوب است.

چهارمین و آخرین قسمت مدل مندل که به‌عنوان قانون تفکیک ژن‌ها شناخته می‌شود بیان می‌کند که دو ال مربوط به یک صفت وراثتی هنگام تشکیل گامت‌ها، از یکدیگر جدا می‌شوند و هر کدام در یک گامت مجزا قرار می‌گیرند. بنابراین هریک از اسپرم‌ها و یا اووم‌ها (تخمک‌ها)، تنها یکی از دو الی که در سلول‌های سوماتیک (پیکری) سازنده گامت وجود دارند را دریافت می‌کنند. از دیدگاه کروموزومی، این تفکیک متناظر با جدا شدن کروموزوم‌های همتا و توزیع هر کدام در یک گامت مجزا در طی میوز می‌باشد (شکل ۷-۱۳ را ببینید). توجه داشته باشید که اگر جاندار، تنها دارای ال‌های همسان برای یک صفت خاص باشد - یعنی خالص باشد - در تمام گامت‌های آن فقط همان یک نوع ال مشاهده می‌شود. اما اگر جاندار دارای ال‌های متفاوتی باشد، همانند دورگه‌های نسل F_1 ، ۵۰٪ گامت‌ها، ال غالب و ۵۰٪ ال مغلوب را دریافت می‌کنند.

آیا مدل تفکیک ژن‌های مندل، نسبت ۳ به ۱ نسل F_2 که حاصل دگرلقاحی دورگه‌ها بودند را می‌تواند توجیه کند؟ در مورد صفت رنگ گلبرگ، این مدل پیش‌بینی می‌کند که هر فرد F_1 دو

◀ جدول ۱-۱۴ نتایج آمیزش‌های F_1 مندلی برای هفت صفت در گیاهان نخودفرنگی

Table 14.1 The Results of Mendel's F_1 Crosses for Seven Characters in Pea Plants

Character	Dominant Trait	×	Recessive Trait	F_2 Generation Dominant: Recessive	Ratio
Flower color	Purple 	×	White 	705:224	3.15:1
Flower position	Axial 	×	Terminal 	651:207	3.14:1
Seed color	Yellow 	×	Green 	6,022:2,001	3.01:1
Seed shape	Round 	×	Wrinkled 	5,474:1,850	2.96:1
Pod shape	Inflated 	×	Constricted 	882:299	2.95:1
Pod color	Green 	×	Yellow 	428:152	2.82:1
Stem length	Tall 	×	Dwarf 	787:277	2.84:1

دوم، جاندار برای هر صفت، دو ال (یک ال از هر والد) به ارث می‌برد. به‌طور خارق‌العاده‌ای، مندل بدون اطلاع درباره وجود کروموزوم‌ها توانست این مسأله را کشف کند. از فصل ۱۳ به‌خاطر آورید که هر سلول پیکری (Somatic) در یک جاندار دیپلوئید، دارای دو مجموعه کروموزومی است، که هر کدام از یکی از والدین به ارث می‌رسد. بنابراین، در یک جاندار دیپلوئید، از هر جایگاه ژنی دو تا وجود دارد. ممکن است دو ال در یک جایگاه ژنی مشخص، همسان باشند، مانند گیاهان خالص در نسل P مندل، یا ال‌ها با هم متفاوت باشند، مانند دورگه‌های نسل F_1 (شکل ۴-۱۴ را ببینید).

آن می‌توان ترکیب الی فرزندان حاصل از افرادی که ساختار ژنتیکی آنها مشخص است را پیش‌بینی کرد. به این نکته توجه داشته باشید که ما برای نشان دادن ال‌های غالب از حروف بزرگ و برای نشان دادن ال‌های مغلوب از حروف کوچک استفاده می‌کنیم. در مثال ما، P معرف ال مربوط به گلبرگ ارغوانی و p مربوط به گلبرگ سفید می‌باشد. رنگ گل‌های زاده‌های نسل F_2

چه خواهد بود؟ یک چهارم فرزندان، دو ال گلبرگ ارغوانی را دریافت کرده‌اند. واضح است که این گیاهان دارای گل‌هایی به رنگ ارغوانی هستند. یک دوم فرزندان نسل F_2 ، یک ال گلبرگ سفید و یک ال گلبرگ ارغوانی را به ارث برده‌اند. این گیاهان نیز دارای گل‌های ارغوانی‌رنگ هستند (حالت غالب). در نهایت، یک چهارم گیاهان F_2 ، دو ال مربوط به گلبرگ سفید را به ارث برده‌اند و حالت مغلوب را نشان می‌دهند. بنابراین مدل مندل نسبت $3:1$ حالت‌هایی که وی در نسل F_2 مشاهده کرده بود را توجیه می‌کند.

هریک از گیاهان نژاد خالص از نسل والدی دارای ال‌های یکسان (PP یا pp) هستند.

گامت‌ها (دایره‌ها) فقط دارای یک ال از ژن رنگ گل هستند. در این حالت، هر گامت تولیدشده توسط یک والد، همان ال را دارد.

لقاح گامت‌های والدی، دوره‌های F_1 را تولید می‌کند که دارای ترکیب Pp هستند. از آنجایی که ال گل ارغوانی غالب است، تمامی این دوره‌ها دارای گل‌های ارغوانی هستند. هنگامی که این گیاهان دوره‌گامت تولید می‌کنند، این دو ال از یکدیگر جدا می‌شوند. نیمی از گامت‌ها ال P و نیم دیگر ال p را دریافت می‌کنند.

این جدول (جدول پانت) تمامی ترکیبات ممکن ال‌ها را در فرزندان نشان می‌دهد که از آمیزش $F_1 \times F_1$ ($Pp \times Pp$) وجود آمده‌اند. هر مربع یک فراورده احتمالی لقاح را نشان می‌دهد. به عنوان مثال، جعبه پایین سمت چپ، ترکیب ژنتیکی حاصل از لقاح تخمک p و اسپرم P را نشان می‌دهد.

ترکیب تصادفی گامت‌ها نسبت $3:1$ ای را به وجود می‌آورد که مندل در نسل دوم مشاهده کرد.

P Generation

گل‌های ارغوانی

PP : ساختار ژنتیکی
 p : گامت‌ها

ظاهر :

گل‌های ارغوانی

Pp : ساختار ژنتیکی

گامت‌ها :

$\frac{1}{2} P$ $\frac{1}{2} p$

اسپرم گیاه F_1 (Pp)

F₁ Generation

F₂ Generation

نسل F_2

تخمک گیاه F_1

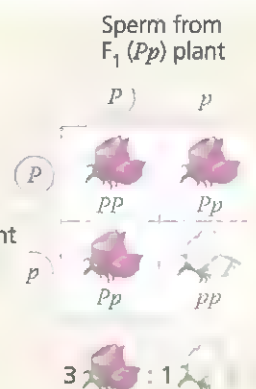
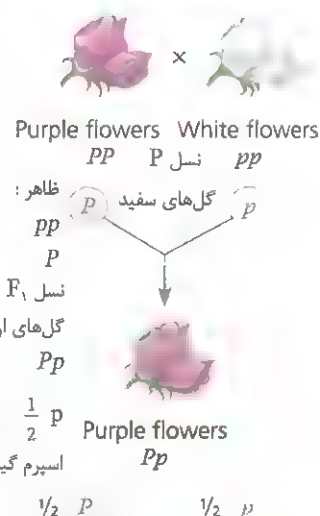
Eggs from F_1 (Pp) plant

P p

PP Pp

Pp pp

3 : 1



واژه‌های کاربردی ژنتیک

به جانداري که دارای یک جفت ال همسان برای یک صفت است، هوموزیگوس^۲ (خالص) برای ژن کنترل‌کننده آن صفت می‌گویند. برای مثال، گیاه نخودفرنگی خالص و دارای گلبرگ ارغوانی (PP) برای این صفت هوموزیگوس هستند اما برای ال مغلوب (pp)، اگر هوموزیگوس‌های غالب را با هوموزیگوس‌های مغلوب آمیزش دهیم، همانند آمیزش والدین (نسل P) که در شکل ۵-۱۴ نشان داده شده است، هر فرزند دارای دو ال مختلف می‌شود - در این مثال،

ال مختلف در رابطه با این صفت دارد که در هنگام تشکیل گامت‌ها از هم جدا می‌شوند، به‌صورتی که نصف گامت‌ها، ال مربوط به ارغوانی بودن گلبرگ‌ها را دارند و نصف دیگر، حاوی ال سفیدی گلبرگ‌ها می‌باشند. هنگامی که گیاهان را به حال خود می‌گذاریم تا خودلقاحی کنند، هرکدام از این گامت‌ها به‌صورت تصادفی ترکیب می‌شوند. احتمال ترکیب گامت ماده حاوی ال گلبرگ ارغوانی با اسپرم حاوی ال گلبرگ ارغوانی یا با اسپرم حاوی ال گلبرگ سفید با هم برابر است. از آنجایی که این مطلب در رابطه با گامت ماده حاوی ال گلبرگ سفید نیز صدق می‌کند، چهار حالت برابر برای ترکیب اسپرم و گامت ماده وجود دارد (شکل ۵-۱۴). حالات مختلف توسط مربع پانت^۱ نشان داده می‌شوند، جدولی که به‌وسیله

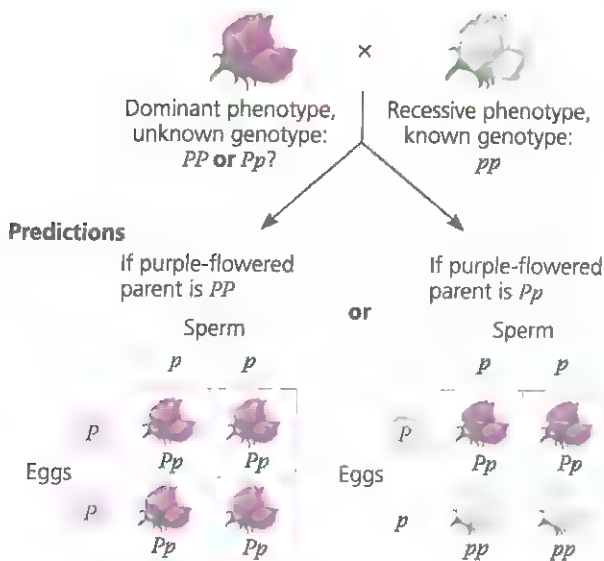
آمیزش آزمون^۴

فرض کنید که ما یک گیاه نخودفرنگی ارغوانی‌رنگ داریم. از روی رنگ گلبرگ‌های این گیاه نمی‌توان تعیین کرد که آیا هوموزیگوس است یا هتروزیگوس، زیرا همان‌طور که می‌دانید فنوتیپ هر دو ژنوتیپ PP و Pp یکسان است. اما اگر این نخودفرنگی را با یک نخودفرنگی گلبرگ سفید دگرلقاحی دهیم، آن‌گاه فنوتیپ فرزندان حاصل، ژنوتیپ گیاه ارغوانی ما را آشکار

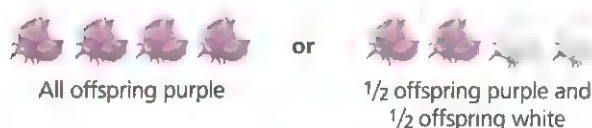
شکل ۷-۱۴ روش انتخابی آمیزش آزمون

کاربرد: جاندار که یک حالت غالب را از خود بروز می‌دهد، همانند گل‌های ارغوانی در نخودفرنگی، می‌تواند هوموزیگوس یا هتروزیگوس باشد. برای تعیین ژنوتیپ جاندار، متخصصان ژنتیک از آمیزش آزمون استفاده می‌کنند.

تکنیک: در آمیزش آزمون، فردی که دارای ژنوتیپ نامعلوم است را با یک فرد هوموزیگوس که حالت مغلوب را نشان می‌دهد (در این مثال، گیاه گلبرگ سفید) آمیزش می‌دهیم. با بررسی فرزندان حاصل از این آمیزش می‌توان ژنوتیپ والد ارغوانی را مشخص کرد.

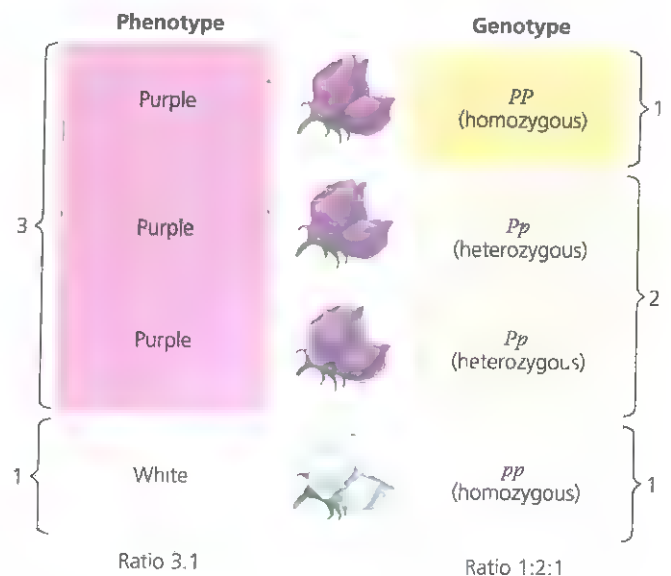


نتایج: انطباق نتایج با پیش‌بینی، ژنوتیپ نامعلوم والدی را مشخص می‌کند (PP یا Pp در این مثال). در این آمیزش آزمون، ما گرده‌های گیاه گل سفید را به برچه‌های گیاه گل ارغوانی منتقل کردیم؛ آمیزش متقابل، به همان نتایج منجر خواهد شد.



در مورد رنگ گلبرگ‌ها در نسل F_1 به صورت Pp نشان داده شده است. به جاندار که دارای دو آلل مختلف برای یک ژن می‌باشد، هتروزیگوس^۱ (ناخالص) در مورد آن ژن می‌گویند. برخلاف هوموزیگوس‌ها، هتروزیگوس‌ها خالص نیستند و گامت‌هایی با آلل‌های متفاوت تولید می‌کنند - برای مثال دورگه‌های نسل F_1 ، گامت‌هایی حاوی P یا p تولید کردند. در نتیجه، پس از خودلقاحی افراد در نسل F_1 در میان فرزندان آنها، هم گل‌هایی با گلبرگ ارغوانی و هم گل‌هایی با گلبرگ سفید مشاهده می‌شود.

به دلیل اثرات متفاوت آلل‌های غالب و مغلوب، صفات یک جاندار همواره ترکیب ژنتیکی آن جاندار را مشخص نمی‌کنند. بنابراین، ما بین ظاهر یک جاندار یا صفات قابل مشاهده (فنوتیپ^۲ جاندار) و ترکیب ژنتیکی جاندار (ژنوتیپ^۳ آن)، تمایز قایل می‌شویم. در مورد رنگ گل در گیاهان نخودفرنگی، گیاهان PP و Pp ، فنوتیپ یکسان (ارغوانی)، اما ژنوتیپ‌های متفاوتی دارند. شکل ۶-۱۴ این اصطلاحات را مرور می‌کند. توجه کنید که «فنوتیپ» به صفات فیزیولوژیکی و نیز صفاتی که مستقیماً به ظاهر جاندار مربوط می‌شوند، اشاره می‌کند. برای مثال، سویه‌ای از نخودفرنگی وجود دارد که قادر به خودلقاحی (حالت طبیعی این گیاه) نیست. این گوناگونی فیزیولوژیکی (عدم خودلقاحی)، نوعی صفت فنوتیپی است.



شکل ۶-۱۴ فنوتیپ در برابر ژنوتیپ. دسته‌بندی فرزندان F_2 از لحاظ رنگ گلبرگ، نسبت فنوتیپی ۳:۱ را نشان می‌دهد. از لحاظ ژنوتیپی، درواقع دو گروه گل ارغوانی وجود دارد: PP (هوموزیگوس) و Pp (هتروزیگوس) که نسبت ژنوتیپی ۱:۲:۱ را ایجاد می‌کنند.

- 1- Heterozygous
- 2- Phenotype
- 3- Genotype

آمیزش $PP \times pp$ ، ژنوتیپ Pp در میان تمامی فرزندان است. اما اگر هر دو فنوتیپ ارغوانی و سفید در میان فرزندان مشاهده شود، والد ارغوانی هتروزیگوس است. فرزندان حاصل از آمیزش $Pp \times pp$ دارای نسبت فنوتیپی ۱:۱ می‌باشند. آمیزش بین جاندار با ژنوتیپ نامشخص و جاندار هوموزیگوت مغلوب، آمیزش آزمون نام دارد، زیرا می‌تواند ژنوتیپ آن جاندار را مشخص کند. این مسأله توسط مندل کشف شد و هنوز به‌عنوان ابزار مهمی در ژنتیک کاربرد دارد.

قانون جور شدن مستقل ژن‌ها

مندل قانون تفکیک ژن‌ها را از طریق آزمایش‌هایی که در آنها تنها یک صفت، مثل رنگ گل، دنبال می‌شد، کشف کرد. تمامی فرزندان F_1 که از طریق دگرلقاحی افراد خالص حاصل شده بودند، مونوهیبرید^۱ بودند، یعنی تنها برای یک صفت هتروزیگوس بودند. به آمیزش بین این هتروزیگوس‌ها، آمیزش مونوهیبریدی می‌گویند.

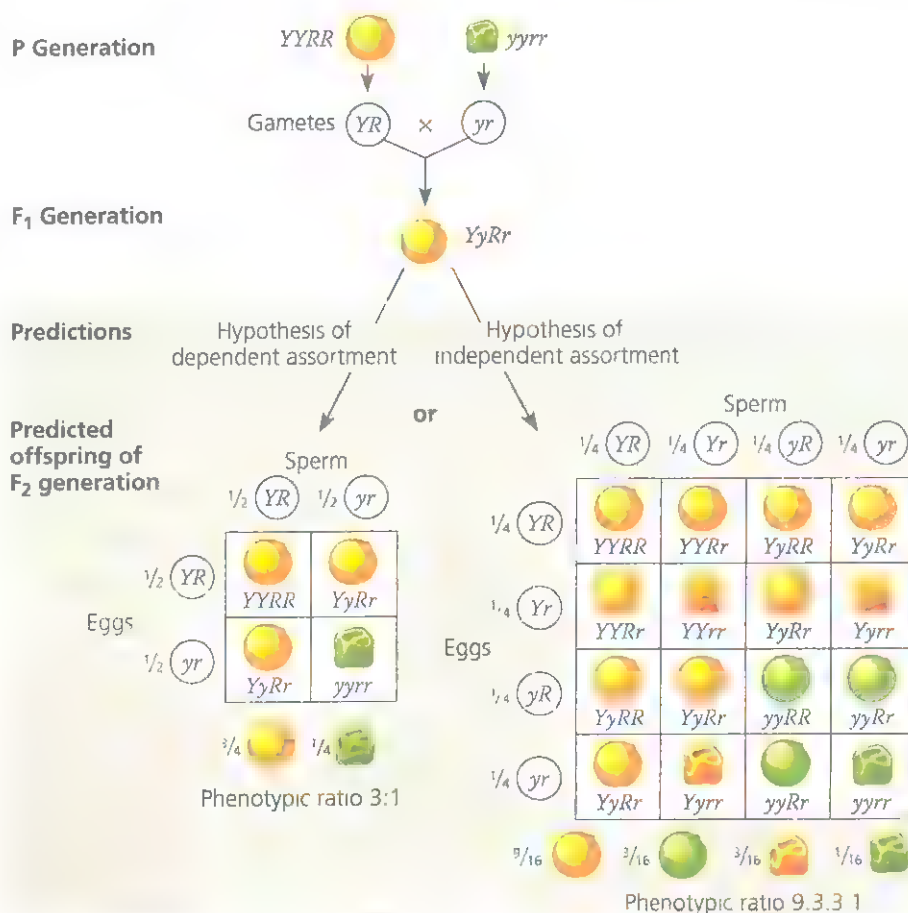
مندل قانون دوم خود را از طریق دنبال کردن دو صفت به‌طور همزمان کشف کرد، برای مثال دو صفت رنگ دانه و حالت دانه. دانه‌ها به رنگ‌های سبز یا زرد مشاهده می‌شوند و ممکن است صاف یا چروکیده باشند. مندل با توجه به آزمایش‌های قبلی که در آنها یک صفت را دنبال می‌کرد، دریافته بود که آلل مربوط به دانه زرد، غالب (Y) و آلل مربوط به سبزی دانه، مغلوب است (y). در مورد شکل دانه نیز می‌دانست که آلل مربوط به صافی دانه، غالب (R) و آلل مربوط به چروکیدگی دانه، مغلوب است (r).

تحقیق

شکل ۸-۱۴

آیا آلل‌های مربوط به یک صفت همراه هم یا مستقل از آلل‌های یک صفت متفاوت دیگر، وارد گامت‌ها می‌شوند؟

آزمایش: مندل دو نخودفرنگی خالص را - یکی با دانه زرد و صاف و دیگری با دانه سبز و چروکیده - با هم دگرلقاحی داد که دی‌هیبریدهای F_1 را تولید کردند. از خودلقاحی دی‌هیبریدهای F_1 ، نسل F_2 حاصل شد. دو فرضیه (جور شدن مستقل و غیر مستقل)، نسبت‌های فنوتیپی مختلفی را پیش‌بینی می‌کنند.



نمایش:

نتیجه‌گیری: فقط فرصه جور شدن مستقل، ظهور دو تا از فنوتیپ‌های مشاهده‌شده (دانه‌های سبز - صاف و دانه‌های زرد - چروکیده) را پیش‌بینی می‌کند (سمت راست مربع پانت را ببینید). آلل‌های رنگ دانه و شکل دانه به‌صورت مستقل از یکدیگر، وارد گامت‌ها می‌شوند.

چه می‌شود اگر؟ فرض کنید مندل گرده گیاه F_1 را به برچه گیاهی منتقل کرده بود که برای هر دو ژن هوموزیگوس مغلوب بود. این آزمایش را طراحی نموده و جدول‌های پانتی را رسم کنید که فرزندان حاصل از هر دو فرضیه را پیش‌بینی نماید. آیا این آمیزش فرضیه جور شدن مستقل را تأیید می‌کند؟

می‌سازد (شکل ۷-۱۴). از آن جایی که گلبرگ سفید حالت مغلوب است، بنابراین والد سفید قطعاً هوموزیگوس می‌باشد (pp). حال اگر تمامی فرزندان حاصل از این دگرلقاحی ارغوانی بودند نگاه مشخص می‌شود که والد برای حالت غالب، هوموزیگوس است. زیرا حاصل

نسل F_2 مشاهده نمود. (به شکل ۸-۱۴ توجه کنید). اما اگر شما دو صفت را به صورت مجزا در نظر بگیرید، نسبت فنوتیپی ۳:۱ برای هر کدام برقرار است: سه زرد به یک سبز، و سه صاف به یک چروکیده. تا زمانی که یک صفت مدنظر است ال‌ها به صورت آمیزش مونو هیبریدی از هم تفکیک می‌شوند. نتایج حاصل از آزمایش‌های دی‌هیبریدی مندل، پایه قانون جور شدن مستقل ژن‌هاست^۳، که بیان می‌کند در حین تشکیل گامت، هر جفت ال به صورت مستقل از جفت ال‌های دیگر تفکیک می‌شود. این قانون تنها در مورد ژن‌هایی (جفت ال‌هایی) صدق می‌کند که بر روی دو کروموزوم متفاوت قرار داشته باشند - یعنی کروموزوم‌هایی که با هم هم‌تا نیستند. ژن‌هایی که نزدیک یکدیگر بر روی یک کروموزوم قرار دارند، تمایل دارند که با هم به ارث برسند و الگوی وراثتی آنها پیچیده‌تر از آن است که بتوان با قانون جور شدن مستقل ژن‌ها پیش‌بینی کرد. در فصل ۱۵ به توضیح این الگوی وراثتی می‌پردازیم. تمامی صفاتی که در نخودفرنگی به وسیله مندل بررسی شدند توسط ژن‌هایی که بر روی دو کروموزوم متفاوت قرار داشتند کنترل می‌شدند (و یا به گونه‌ای رفتار می‌کردند که این‌طور به نظر می‌رسید). این مسأله بخت بلند مندل بود که تفسیر آمیزش‌های چند صفتی نخودها را برای وی بسیار ساده کرد. تمامی مثال‌هایی که ما در ادامه این فصل می‌آوریم مربوط به ژن‌هایی می‌شود که روی دو کروموزوم متفاوت قرار گرفته‌اند.

پرسش‌های بحث ۱-۱۴

۱. ترسیم کنید: گیاهان نخودی که در مورد وضعیت گل و طول ساقه هتروزایگوس هستند ($AaTt$) خودلقاحی کردند و ۴۰۰ عدد از دانه‌های حاصل را پرورش دادیم. پیش‌بینی می‌کنید که چه تعدادی از زاده‌ها دارای ساقه کوتاه با گل انتهایی باشند (جدول ۱-۱۴ را ببینید).

۲. چه می‌شود اگر؟ لیست گامت‌های مختلفی که می‌توانند توسط یک گیاه هتروزایگوس برای رنگ دانه، شکل دانه، و شکل غلاف ($YyRrIi$)، جدول ۱-۱۴ را ببینید) تولید شوند را بنویسید. مربع پانت مورد نیاز برای پیش‌بینی نسل حاصل از خودلقاحی این تری‌هیبرید چقدر باید بزرگ باشد؟

۳. ارتباط دهید. در برخی از آمیزش‌های گیاه نخود فرنگی، گیاهان خودلقاحی می‌کنند. به بخش ۱-۱۳ رجوع کنید و توضیح دهید که آیا خودلقاحی تولیدمثل غیرجنسی محسوب می‌شود یا تولیدمثل جنسی؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

تصور کنید که دو گیاه خالص را که در مورد این دو صفت باهم متفاوت هستند آمیزش دهیم - آمیزش بین گیاه دارای دانه زرد و صاف ($YYRR$) و گیاه دارای دانه سبز و چروکیده ($yyrr$). گیاهان نسل F_1 دی‌هیبرید^۱ خواهند بود یعنی برای هر دو صفت، هتروزایگوس هستند ($YyRr$). اما آیا این دو صفت، رنگ و حالت دانه، به صورت یک مجموعه به فرزندان به ارث رسیده‌اند؟ یعنی، آیا ال‌های Y و R در نسل‌های متوالی همواره باهم می‌مانند؟ یا این که رنگ و حالت دانه به صورت مستقل به ارث می‌رسند؟ شکل ۸-۱۴ نشان می‌دهد که چگونه آمیزش دی‌هیبریدی^۲ (آمیزش بین دی‌هیبریدهای F_1) تعیین می‌کند که کدام یک از این دو فرضیه صحیح است.

بدون توجه به اینکه کدام یک از این فرضیه‌ها صحیح باشد، گیاهان نسل F_1 که دارای ژنوتیپ $YyRr$ هستند، هر دو فنوتیپ را به صورت غالب بروز می‌دهند، یعنی دانه‌های زرد و صاف. مرحله کلیدی در این آزمایش این است که ببینیم هنگامی که گیاهان F_1 خودلقاحی می‌کنند و نسل F_2 را تولید می‌نمایند چه اتفاقی می‌افتد. اگر دورگه‌های نسل F_1 تنها بتوانند ال‌های خود را به صورتی که از والدین خود دریافت کرده‌اند منتقل کنند، در این صورت تنها دو گروه گامت وجود خواهد داشت: YR و yR . این فرضیه پیش‌بینی می‌کند که نسبت فنوتیپی در نسل F_2 همانند آمیزش مونو هیبریدی ۳:۱ خواهد بود (شکل ۸-۱۴، سمت چپ را ببینید).

فرضیه دیگر بیان می‌کند که هر یک از ال‌ها مستقل از دیگری تفکیک می‌شوند. به بیان دیگر، ژن‌ها به صورت همه ترکیب‌های الی ممکن، وارد گامت‌ها می‌شوند. چون هر گامت دارای یک ال برای هر ژن است، در مثال ما، ۴ نوع گامت مختلف به تعداد برابر در نسل F_2 تولید می‌شوند: YR ، yR ، Yr و yr . اگر اسپرمی از این ۴ نوع با تخمکی از این چهار نوع با هم ترکیب شوند، آن گاه ۱۶ (4×4) حالت ترکیب الی، در نسل F_2 وجود خواهد داشت. این حالات ترکیبی، ۴ فنوتیپ مختلف ایجاد می‌کنند که دارای نسبت ۹:۳:۳:۱ هستند (۹ زرد و صاف، ۳ سبز و صاف، ۳ زرد و چروکیده، و یک سبز و چروکیده). هنگامی که مندل این آزمایش را انجام داد و زاده‌های نسل F_2 را گروه‌بندی کرد، نتایج به دست آمده نزدیک به نسبت فنوتیپی ۹:۳:۳:۱ بود و از فرضیه به ارث رسیدن مستقل صفات (رنگ و حالت دانه) پشتیبانی می‌کرد.

مندل هفت صفت نخودفرنگی را در ترکیبات مختلف دی‌هیبریدی آزمایش کرد و همواره نسبت فنوتیپی ۹:۳:۳:۱ را در

1- Dihybrid

2- Dihybrid cross

۲-۱۴ وراثت مندلی تابع قوانین احتمالات است

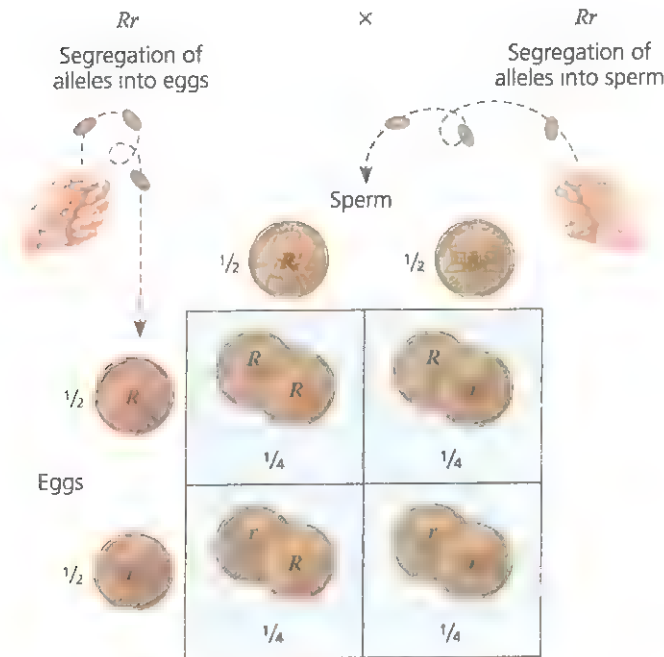
قوانین تفکیک و جور شدن مستقل ژن‌های مندل، از قوانین احتمالات مشابهی که بر پرتاب سکه، انداختن تاس و یا کشیدن کارت از بین کارت‌های بازی حکم‌فرماست، پیروی می‌کنند. میزان احتمال بین «۰» تا «۱» است. رویدادی که قطعاً اتفاق می‌افتد، دارای احتمال «۱» و رویدادی که قطعاً اتفاق نمی‌افتد، دارای احتمال «۰» می‌باشد. در سکه‌ای که در هر دو طرف دارای علامت شیر می‌باشد احتمال آمدن شیر «۱» است و احتمال آمدن خط «۰» می‌باشد. در یک سکه معمولی شانس آمدن شیر یا خط هر کدام $\frac{1}{2}$ است. احتمال بیرون کشیدن آس پیک از بین ۵۲ کارت بازی، $\frac{1}{52}$ می‌باشد. مجموع احتمالات تمامی حالات ممکن برای یک رویداد باید یک شود. در مورد کارت‌های بازی، احتمال بیرون کشیدن کارت‌های دیگری به جز آس پیک، $\frac{51}{52}$ است.

پرتاب سکه مطلب مهمی را دربارهٔ احتمالات بیان می‌کند. در هر بار انداختن سکه، احتمال آمدن شیر $\frac{1}{2}$ است. نتیجهٔ هر بار پرتاب، بدون تأثیر از پرتاب‌های گذشته و کاملاً مستقل است. به پدیده‌هایی همچون پرتاب سکه رویدادهای مستقل می‌گویند. هر بار پرتاب سکه، چه به صورت پشت سر هم، چه با چند عدد سکه به صورت هم‌زمان، از سایر پرتاب‌ها مستقل است. همانند دو سکهٔ مجزا، آل‌های مربوط به یک ژن نیز به‌طور مستقل از سایر آل‌های ژن‌های دیگر وارد گامت‌ها می‌شوند (قانون جور شدن مستقل ژن‌ها). دو قانون اصلی احتمالات می‌توانند ما را در پیش‌بینی نتایج حاصل از آمیزش این گامت‌ها در آمیزش‌های سادهٔ مونوهیبریدی و یا آمیزش‌های کمی پیچیده‌تر یاری کنند.

قوانین ضرب و جمع مربوط به آمیزش‌های مونوهیبریدی

چگونه می‌توان احتمال وقوع دو یا چند رویداد مستقل را که با هم و با یک ترکیب خاص رخ می‌دهند، مشخص کرد؟ برای مثال، احتمال آمدن شیر در دو سکه که هم‌زمان با هم پرتاب شده‌اند، چقدر است؟ قانون ضرب^۱ این احتمال را مشخص می‌کند. ما احتمال وقوع رویداد اول (آمدن شیر در یکی از سکه‌ها) را در احتمال وقوع رویداد دیگر (آمدن شیر در سکهٔ دوم) ضرب می‌کنیم. برطبق قانون ضرب، احتمال اینکه هر دو سکه شیر بیایند $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ خواهد بود.

1- Multiplication rule



◀ شکل ۹-۱۴ تفکیک آل‌ها و لقاح به‌عنوان رویدادهای تصادفی. هنگامی که یک فرد هتروزیگوت (Rr) تولید گامت می‌کند، تفکیک آل‌ها همانند پرتاب سکه می‌باشد. ما می‌توانیم احتمال ایجاد هر ژنوتیپی که در میان فرزندان مشاهده می‌شود را از طریق ضرب کردن احتمال به‌وجود آمدن اسپرم و تخمکی که آن آل مشخص را دارند به‌دست بیاوریم (R یا r در این مثال).

ما می‌توانیم این مطلب را در مورد آمیزش مونوهیبریدی در نسل F_1 نیز به‌کار ببریم. اگر شکل دانه را در نخودفرنگی به‌عنوان یک صفت وراثتی در نظر بگیریم، ژنوتیپ افراد F_1 ، Rr خواهد بود. تفکیک آل‌ها در گیاهان هتروزیگوس همانند پرتاب سکه خواهد بود: هر تخمک حاصله دارای $\frac{1}{2}$ احتمال برای داشتن آل غالب R و $\frac{1}{2}$ احتمال برای داشتن آل مغلوب r خواهد بود. همین احتمالات برای اسپرم تولیدشده نیز وجود دارد. برای داشتن گیاهی با دانهٔ چروکیده (حالت مغلوب) در نسل F_2 ، هر دو تخمک و اسپرمی که برای لقاح نیاز است باید حاوی آل مغلوب یعنی r باشند. احتمال اینکه هر دو گامت حاوی آل r باشند عبارت است از: (احتمال اینکه اسپرم r داشته باشد) \times $\frac{1}{2}$ (احتمال اینکه تخمک r داشته باشد) $\times \frac{1}{2}$. بنابراین قانون ضرب به ما می‌گوید که احتمال اینکه گیاه نسل F_2 دارای دانهٔ چروکیده باشد (rr)، $\frac{1}{4}$ است (شکل ۹-۱۴). همچنین احتمال داشتن گیاهی در نسل F_2 که هر دو آل غالب را داشته باشد نیز $\frac{1}{4}$ است (RR).

برای به‌دست آوردن احتمال هتروزیگوس بودن گیاه نسل F_2 در آمیزش مونوهیبریدی باید از قانون دوم کمک بگیریم. به

شکل ۹-۱۴ توجه کنید. الل غالب می‌تواند از تخمک و الل مغلوب از اسپرم آمده باشد یا بالعکس. یعنی گامت‌های نسل F_1 می‌توانند در دو حالت مجزا و دوطرفه با هم ترکیب شده و فرد Rr را تولید کنند: برای تشکیل فرد هتروزیگوس در نسل F_2 الل غالب می‌تواند به وسیله اسپرم یا تخمک اما نه هر دوی آنها آمده باشد. برطبق **قانون جمع**^۱، احتمال اینکه یکی از دوتا یا بیشتر از رویدادهای دوطرفه و انحصاری رخ دهد برابر است با حاصل جمع هریک از احتمالات آنها به صورت مجزا. همان طوری که دیدیم قانون ضرب، احتمالات مجزا (احتمال ایجاد افراد) را به ما می‌دهد تا بتوانیم با هم جمع کنیم. احتمال یکی از راه‌های ممکن برای ایجاد فرد هتروزیگوس در F_2 - الل غالب توسط تخمک و الل مغلوب توسط اسپرم تأمین شود - $\frac{1}{4}$ است. احتمال ایجاد این فرد از راه دیگر - یعنی الل مغلوب از طرف تخمک و الل غالب از طرف اسپرم تأمین شود - نیز $\frac{1}{4}$ است (شکل ۹-۱۴ را ببینید). با استفاده از قانون جمع می‌توان احتمال ایجاد فرد هتروزیگوس در نسل F_2 را به صورت $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$ محاسبه کرد.

حل مسائل پیچیده ژنتیکی توسط قوانین احتمالات

می‌توان از قوانین احتمالات برای پیش‌بینی آمیزش‌هایی که در آنها چند صفت مدنظر است نیز استفاده کرد. به یاد آورید که هر جفت الل به صورت مستقل از جفت الل‌های دیگر برای تشکیل گامت‌ها از هم تفکیک می‌شوند (قانون جور شدن مستقل ژن‌ها). بنابراین، آمیزش دی‌هیبریدی و یا چندصفتی، معادل دو یا چند آمیزش مستقل مونوهیبریدی می‌باشد که به طور همزمان اتفاق می‌افتند. با استفاده از آنچه در مورد آمیزش‌های مونوهیبریدی آموختیم می‌توانیم احتمال ایجاد ژنوتیپ‌های مورد نظر را در نسل F_2 بدون نیاز به ترسیم یک مربع پانت بزرگ به دست آوریم.

آمیزش دی‌هیبریدی بین هتروزیگوت‌های $YyRr$ را که در شکل ۸-۱۴ نمایش داده شده در نظر بگیرید. ما اول به بررسی صفت رنگ دانه می‌پردازیم. برای آمیزش مونوهیبریدی در گیاهان Yy ، احتمال ایجاد ژنوتیپ‌های مختلف در فرزندان عبارت است از: $\frac{1}{4}$ برای YY ، $\frac{1}{2}$ برای Yy ، و $\frac{1}{4}$ برای yy . در مورد شکل دانه نیز همین احتمالات برقرار است: $\frac{1}{4}$ برای RR ، $\frac{1}{2}$ برای Rr ، و $\frac{1}{4}$ برای rr . با توجه به داشتن این نسبت‌ها می‌توان به راحتی با استفاده از قانون ضرب، احتمال ایجاد هریک از ژنوتیپ‌های افراد F_2 را محاسبه کرد. برای مثال، احتمال ایجاد فردی در نسل F_2 که دارای ژنوتیپ $YYRR$ می‌باشد $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$ است. این مطلب

معادل مربع سمت چپ و بالای مربع پانتی است که در شکل ۸-۱۴ ملاحظه می‌کنید. یک مثال دیگر: احتمال اینکه فردی از نسل F_2 دارای ژنوتیپ $YyRR$ باشد، $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$ است. اگر خوب به مربع پانت موجود در شکل ۸-۱۴ دقت کنید، درمی‌یابید که دو تا از شانزده خانه آن توسط ژنوتیپ $YyRR$ پر شده است.

حال با استفاده از قانون جمع علاوه بر ضرب، مسائلی پیچیده‌تر از ژنتیک مندلی را حل می‌کنیم. برای مثال، آمیزشی را بین دو نوع مختلف نخودفرنگی در نظر بگیرید که در آن وراثت سه صفت دنبال می‌شود. فرض کنید که یک نخود تری‌هیبرید با گلبرگ ارغوانی و دانه‌های صاف و زرد (برای هر سه صفت هتروزیگوس است) را با گیاه گلبرگ ارغوانی و دانه‌های سبز و چروکیده (برای رنگ گلبرگ، هتروزیگوس اما برای دو صفت دیگر، هوموزیگوس می‌باشد) آمیزش بدهیم. با استفاده از علائم مندلی، آمیزش ما به صورت $PpYyRr \times ppyyrr$ خواهد بود. چه نسبتی از فرزندان حاصل از این آمیزش، حداقل برای دو صفت، حالت مغلوب را بروز می‌دهند؟

برای پاسخ‌گویی به این سؤال می‌توان ابتدا تمامی حالات ممکن برای برآوردن این شرایط را نوشت: $Ppyyrr$ ، $pPyYrr$ ، $ppyyRr$ ، و $PpYyrr$ (از آنجایی که در صورت سؤال اشاره شده حداقل دو صفت را به صورت مغلوب بروز دهد، حالت آخر که هر سه صفت به صورت مغلوب هستند نیز محسوب می‌شود). در مرحله بعدی احتمال ایجاد هریک از این ژنوتیپ‌ها را از آمیزش $PpYyRr \times ppyyrr$ به کمک ضرب احتمال ایجاد تک تک نسبت‌های مستقل جفت الل‌ها در هم به دست می‌آوریم، درست مانند مثالی که در مورد آمیزش دی‌هیبریدی انجام دادیم. توجه داشته باشید که در آمیزش‌هایی که هم جفت الل هتروزیگوس و هم جفت الل هوموزیگوس در آن شرکت دارند (برای مثال $Yy \times yy$) احتمال ایجاد فرزند هتروزیگوس و هوموزیگوس هر کدام $\frac{1}{2}$ می‌باشد. در نهایت با استفاده از قانون جمع، احتمال ایجاد تمامی ژنوتیپ‌های ممکن را با هم جمع می‌کنیم. همانند آنچه در زیر مشاهده می‌کنید:

تفکیک و جور شدن مستقل ژن‌ها بر الگوهای پیچیده‌تر نیز حکم فرماست، در این قسمت ما ژنتیک مندلی را در مورد الگوهای که وی به آنها پرداخته بود، گسترش می‌دهیم.

بسط ژنتیک مندلی در مورد صفات تک‌ژنی

صفات تک‌ژنی زمانی از الگوهای ساده مندلی پیروی نمی‌کنند که ال‌های آنها کاملاً غالب یا مغلوب نباشند، یا یک ژن خاص بیشتر از دو ال داشته باشد، یا زمانی که یک ژن فنوتیپ‌های متفاوتی را ایجاد کند. در این قسمت بر روی مثال‌هایی در مورد هریک از این حالات می‌پردازیم.

درجه‌های غالبیت^۳

ال‌ها می‌توانند درجه‌های مختلفی از غالب یا مغلوب بودن را نسبت به هم نشان دهند. یکی از حالات انتهایی این طیف، در فرزندان نسل F_1 در آمیزش‌های کلاسیک مندلی دیده می‌شود. گیاهان نسل F_1 همواره شبیه یکی از والدین خویش بودند زیرا یکی از ال‌ها در یک جفت ال نسبت به ال دیگر غالبیت کامل^۴ داشت. در این حالت، فنوتیپ افراد هتروزایگوس غالب و هوموزایگوس غالب غیرقابل تشخیص خواهد بود.

اما در برخی ژن‌ها، هیچ‌کدام از ال‌ها به‌طور کامل غالب نیستند، و دورگه‌های نسل F_1 دارای فنوتیپی بینابین فنوتیپ دو والد خود هستند، به این پدیده غالبیت ناقص^۵ می‌گویند و هنگامی دیده می‌شود که گل میمونی قرمز رنگ با گل میمونی سفید با هم آمیزش کنند: تمامی دورگه‌های نسل F_1 صورتی خواهند بود (شکل ۱۰-۱۴). این فنوتیپ سوم، مربوط به گل‌های هتروزایگوس است که رنگیزه‌های قرمز کمتری نسبت به گل‌های قرمز هوموزایگوس دارند (برخلاف نخودفرنگی‌های مندل، که در آنها هتروزایگوت‌ها (Pp) به اندازه‌ای رنگیزه ارغوانی می‌ساختند که از افراد PP قابل تشخیص نبودند).

در نگاه اول، به‌نظر می‌رسد که غالبیت ناقص از فرضیه آمیختگی صفات حمایت کند، فرضیه‌ای که بیان می‌کرد که هرگز نمی‌توان رنگ قرمز و سفید را از دورگه‌های صورتی بازیافت کرد. اما درحقیقت، آمیزش بین دورگه‌های F_1 فرزندان نسل F_2 را تولید می‌کند که دارای نسبت فنوتیپی یک قرمز به دو صورتی به یک سفید هستند (از آنجایی که هتروزایگوت‌ها دارای فنوتیپ مجزایی هستند، نسبت فنوتیپی و ژنوتیپی در نسل F_2 مثل هم است، ۱:۲:۱). تفکیک ال‌های مربوط

با تمرین بیشتر می‌توانید مسائل ژنتیک را با سرعت بیشتر و با استفاده از قوانین احتمالات به‌جای مربع پانت حل نمائید.

نمی‌توان با قاطعیت تعداد فرزندان با ژنوتیپ‌های مختلف حاصل از یک آمیزش را بیان کرد. اما قوانین احتمالات، احتمال ایجاد انواع مختلف را به ما می‌دهند. معمولاً هرچه اندازه نمونه بزرگ‌تر باشد، نتیجه به پیش‌بینی ما نزدیک‌تر خواهد بود. علت اینکه مندل تعداد زیادی از نسل‌های حاصل از آمیزش‌هایش را می‌شمرد این بود که به این جنبه آماری وراثت و قوانین احتمال پی برده بود.

پرسش‌های مبحث ۲-۱۴

۱. برای ژنی که ال غالب آن C و ال مغلوب آن c می‌باشد چه نسبتی از فرزندان حاصل از آمیزش $Cc \times Cc$ ، هوموزایگوس غالب، هوموزایگوس مغلوب، و هتروزایگوس خواهند بود؟
۲. جاننداری با ژنوتیپ $BbDd$ با جاندار دیگری با ژنوتیپ $BBDd$ آمیزش کرده است. با فرض جور شدن مستقل این ژن‌ها، تمام ژنوتیپ‌های حاصل از این آمیزش به‌همراه احتمال ایجاد آنها را با استفاده از قوانین احتمالات بنویسید

۳. **چه می‌شود اگر؟** سه صفت (رنگ گل، رنگ دانه، و شکل غلاف) در آمیزشی بین دو گیاه نخودفرنگی در نظر گرفته می‌شوند ($PpYyIi \times ppYyii$). انتظار می‌رود چه کسری از زاده‌ها حداقل برای دو صفت از این سه صفت، هوموزایگوس مغلوب باشند؟

برای مشاهده پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۳-۱۴ الگوهای وراثتی، اغلب پیچیده‌تر از آن هستند که

توسط ژنتیک ساده مندلی قابل پیش‌بینی باشند

در قرن بیستم، متخصصان علم ژنتیک، اصول ژنتیک مندلی را در مورد جانداران گوناگون و همچنین در مورد الگوهای پیچیده‌تر از آنچه مندل بیان کرده بود، گسترش دادند. این از استعداد و خوش‌شانسی مندل بود که گیاه نخودفرنگی را انتخاب کرد زیرا این گیاه اصول ژنتیکی نسبتاً ساده‌ای داشت: هر صفتی که مندل بررسی کرد توسط یک ژن خاص کنترل می‌شد که دارای دو ال بود که یکی کاملاً بر دیگری غالب بود^۱. اما این حالات در مورد تمام صفات ارثی صدق نمی‌کنند، حتی در مورد نخودفرنگی ارتباط بین ژنوتیپ و فنوتیپ به‌ندرت به این سادگی است. این مسأله هرگز کاربرد ژنتیک مندلی را تقلیل نمی‌دهد (ژنتیک مندلی را مندلسم^۲ نیز می‌نامند). به‌رحال، از آنجایی که اصول پایه‌ای

۱- تنها یک استثنا وجود داشت: ژنتیک‌دان‌ها دریافته‌اند که صفت مربوط به موقعیت گل توسط دو ژن کنترل می‌شود.

2- Mendelism

3- Degrees of dominance

4- Complete dominance

5- Incomplete dominance

مولکول N بر سطح گلبول‌های قرمز ایجاد می‌کنند. یک جایگاه ژنی که دو نوع آلل مختلف می‌توانند در آن قرار بگیرند، این نوع گروه خونی را تعیین می‌کند. افرادی که برای آلل M هوموزیگوس هستند (MM)، در گلبول‌های قرمز خود فقط مولکول M را دارند و افرادی که برای آلل N هوموزیگوس هستند (NN)، در گلبول‌های قرمز خود تنها مولکول N را دارند. اما هر دو مولکول M و N در گلبول قرمز افرادی که هتروزیگوس هستند (MN) وجود دارد. توجه داشته باشید که فنوتیپ MN یک حالت بینابینی میان فنوتیپ‌های M و N نیست بلکه هر دو فنوتیپ M و N در حالت هتروزیگوس مشاهده می‌شوند زیرا هر دو مولکول وجود دارند.

رابطه بین غالبیت و فنوتیپ

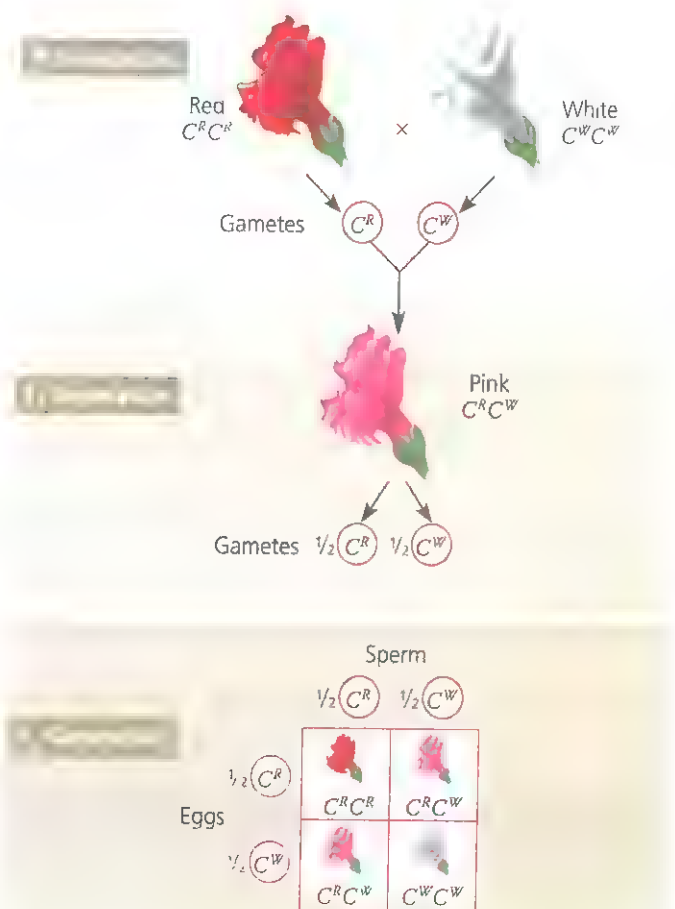
دیدیم که گستره تأثیر دو آلل بر روی هم، از غالب بودن کامل یک آلل، غالبیت ناقص یکی از آلل‌ها، تا هم‌توانی هر دو آلل است. فهم این مطلب بسیار مهم است که به الی غالب می‌گویند که در فنوتیپ دیده می‌شود، نه الی که آلل مغلوب را مقهور خود می‌سازد. به یاد آورید که آلل‌ها تنوع در ترتیب نوکلئوتیدهای یک ژن هستند. هنگامی که در یک فرد هتروزیگوت، آلل غالب با آلل مغلوب همراه می‌شود در حقیقت هیچ واکنشی بین آنها صورت نمی‌گیرد. در واقع در گذر از ژنوتیپ تا فنوتیپ است که غالبیت و مغلوبیت مطرح می‌شود.

برای توضیح رابطه بین غالبیت و فنوتیپ می‌توانیم از یکی از صفات مندلی استفاده کنیم (صاف و چروکیده بودن دانه نخودفرنگی). آلل غالب (صاف بودن)، آنزیمی را رمز می‌کند که به تبدیل شکل غیرمنشعبی از نشاسته به شکل منشعب در دانه، کمک می‌کند. آلل مغلوب (چروکیده بودن) شکل ناقصی از این آنزیم را رمز می‌کند، که منجر به تجمع نشاسته غیرمنشعب می‌شود. نشاسته غیرمنشعب سبب ورود آب اضافی به دانه از طریق اسمز می‌شود. بعداً، هنگامی که دانه خشک می‌شود، چروکیده می‌گردد. در عوض، اگر آلل غالب حضور داشته باشد، دانه‌ها آب اضافی جذب نمی‌کنند و هنگامی که خشک می‌شوند چروکیده نمی‌گردند. یک آلل غالب برای تولید آنزیم مورد نیاز کافی است. بنابراین هوموزیگوت‌های غالب و هتروزیگوت‌ها دارای فنوتیپ مشابهی هستند: دانه‌هایی صاف دارند.

نگاهی دقیق‌تر به رابطه بین غالبیت و فنوتیپ، نکته دیگری را آشکار می‌کند: برای هر صفتی، رابطه غالبیت / مغلوبیت آلل‌ها بستگی به سطح بررسی فنوتیپ دارد. بیماری تائ-ساکس^۲ یک اختلال ژنتیکی در انسان است که به‌عنوان نمونه به بررسی آن می‌پردازیم. مغز کودکان مبتلا به بیماری به دلیل عدم کارکرد یکی

به گلبرگ قرمز و سفید در گامت‌های حاصل از گل‌های صورتی، این مطلب را تأیید می‌کند که آلل‌های رنگ گل، عامل‌هایی وراثتی هستند که در گیاهان دورگه نیز خصوصیات خود را حفظ کرده‌اند. بنابراین نتیجه می‌گیریم که وراثت به صورت ذره‌ای است.

حالت دیگر، هم‌توانی^۱ است که در آن هریک از دو آلل به صورت جداگانه بر روی فنوتیپ اثر می‌گذارند و اثر هر کدام قابل تشخیص است. برای مثال، گروه خونی MN در انسان توسط دو آلل مختلف تعیین می‌شود که هر کدام مولکول خاصی را (مولکول M و



◀ شکل ۱۰-۱۴ غالبیت ناقص در رنگ گل‌های میمونی. هنگامی که گل‌های قرمز را با گل‌های سفید دگرلقاحی دهیم، دورگه‌های نسل F_1 دارای گل‌های صورتی خواهند بود. تفکیک آلل‌های نسل F_1 در گامت‌ها و سپس ترکیب شدن آنها با هم، نسل F_2 را ایجاد می‌کند که دارای نسبت ژنوتیپی و فنوتیپی ۱:۲:۱ است. بالانویس‌ها آلل مربوط به رنگ گل را مشخص می‌کند: C^R برای قرمز و C^W برای سفید.

❓ فرض کنید هم‌کلاسی شما استدلال می‌کند که این شکل فرضیه آمیختگی صفات را تأیید می‌کند. هم‌کلاسی شما ممکن است چه بگوید و عکس‌العامل شما چیست؟

کنترل می‌شود، این صفت دارای چهار فنوتیپ است: گروه خونی افراد ممکن است A، B، AB، یا O باشد. این حروف مربوط به دو کربوهیدرات هستند (A و B) که ممکن است بر سطح گلبول‌های قرمز یافت شوند. گلبول‌های قرمز یک فرد ممکن است کربوهیدرات نوع A (گروه خونی A)، کربوهیدرات نوع B (گروه خونی B)، یا هر دو آنها (گروه خونی AB)، یا هیچ کدام (گروه خونی O) را بر سطح خود داشته باشند، که نمایش شماتیک این مطلب را در شکل ۱۱-۱۴ مشاهده می‌کنید.





چندشکلی (پلیوتروپی)

تا اینجا در الگوی وراثتی مندل این گونه پنداشتیم که هر ژن فقط یک صفت فنوتیپی را ایجاد می‌کند. حال آن‌که، بیشتر ژن‌ها دارای اثرات فنوتیپی متعددی هستند. به این حالت چندشکلی یا پلیوتروپی^۲ می‌گویند (ریشه این لغت از واژه یونانی *pleion* به معنای بیشتر می‌باشد). برای مثال، ال‌های پلیوتروپیک مسئول علائم گوناگون

(A) سه ال مربوط به گروه‌های خونی ABO و کربوهیدرات‌های مربوط به آنها. هر الی یک آنزیم را رمز می‌کند که ممکن است یک کربوهیدرات خاص را به گلبول‌های قرمز خون اضافه کند (کربوهیدرات با یک اندیکس بالای ال و یک مثلث یا دایره نشان داده شده است).

Allele	I^A	I^B	i
Carbohydrate	A Δ	B \circ	none

(b) ژنوتیپ و فنوتیپ گروه‌های خونی. شش ژنوتیپ ممکن وجود دارند که چهار فنوتیپ مختلف ایجاد می‌کنند.

(b) Blood group genotypes and phenotypes. There are six possible genotypes, resulting in four different phenotypes.				
Genotype	$I^A I^A$ or $I^A i$	$I^B I^B$ or $I^B i$	$I^A I^B$	ii
Red blood cell appearance				
Phenotype (blood group)	A	B	AB	O

◀ شکل ۱۱-۱۴ ال‌های مختلف برای گروه‌های خونی ABO. چهار نوع گروه خونی از ترکیب مختلف سه ال ایجاد می‌شوند.

با توجه به فنوتیپ ایجاد شده توسط کربوهیدرات سطحی در (b)، رابطه غالب و مغلوبی بین ال‌ها چگونه است؟

از آنزیم‌های مهم قادر به متابولیسم نوع خاصی از لیپیدها نمی‌باشد. همچنان‌که این لیپیدها در مغز تجمع می‌یابند کودک دچار حمله‌های ناگهانی، کوری و کاهش توانایی‌های ذهنی و حرکتی می‌شود، و در نهایت کودک بیمار پس از چند سال به علت بیماری می‌میرد.

تنها کودکانی که دو ال را برای بیماری تایی - ساکس دریافت کرده‌اند (هوموزیگوت‌ها) به بیماری مبتلا می‌شوند. بنابراین از این دیدگاه (در سطح جاندار)، ال تایی - ساکس مغلوب می‌باشد. اما میزان فعالیت آنزیم متابولیزه‌کننده لیپید در افراد هتروزیگوت، حالتی بینابین افراد هوموزیگوس برای ال‌های طبیعی و افراد هوموزیگوس برای ال‌های تایی - ساکس (مبتلایان به بیماری) می‌باشد. فنوتیپ بینابینی مشاهده شده در سطح بیوشیمیایی، مشخصه غالبیت ناقص هر دو ال است. خوشبختانه در حالت هتروزیگوت، علائم بیماری ظاهر نمی‌شود، ظاهراً به این دلیل که نصف میزان آنزیم نیز برای جلوگیری از تجمع لیپید در مغز کافی است. اگر بخواهیم بررسی‌های خود را به سطح دیگری گسترش دهیم، درمی‌یابیم که افراد هتروزیگوس، به تعداد برابری آنزیم طبیعی و آنزیم معیوب می‌سازند. بنابراین در سطح مولکولی، ال سالم و ال تایی - ساکس با هم هم‌توان هستند. در نتیجه، همان‌گونه که مشاهده می‌کنید، تعیین روابط ال‌ها نسبت به هم (غالبیت کامل، غالبیت ناقص، یا هم‌توانی) به سطحی که فنوتیپ در آن آنالیز می‌شود، بستگی دارد.

فراوانی ال‌های غالب

با آنکه ممکن است تصور کنید که فراوانی ال غالب یک صفت خاص از ال مغلوب آن بیشتر است اما همیشه این‌طور نیست. برای مثال، در آمریکا تقریباً از هر ۴۰۰ کودک یکی با انگشت اضافه در دستان یا پاها به دنیا می‌آید، حالتی که به آن پلی‌داکتیلی^۱ می‌گویند. ال مربوط به حالت غیرطبیعی (پلی‌داکتیلی) نسبت به ال حالت نرمال (پنج انگشت در هر دست) غالب است. بنابراین در جمعیت، فراوانی ال مغلوب این صفت خیلی بیشتر از فراوانی ال غالب آن می‌باشد. در فصل ۲۳ می‌آموزید که چگونه فراوانی نسبی ال‌ها در یک جمعیت تحت تأثیر انتخاب طبیعی قرار می‌گیرد.

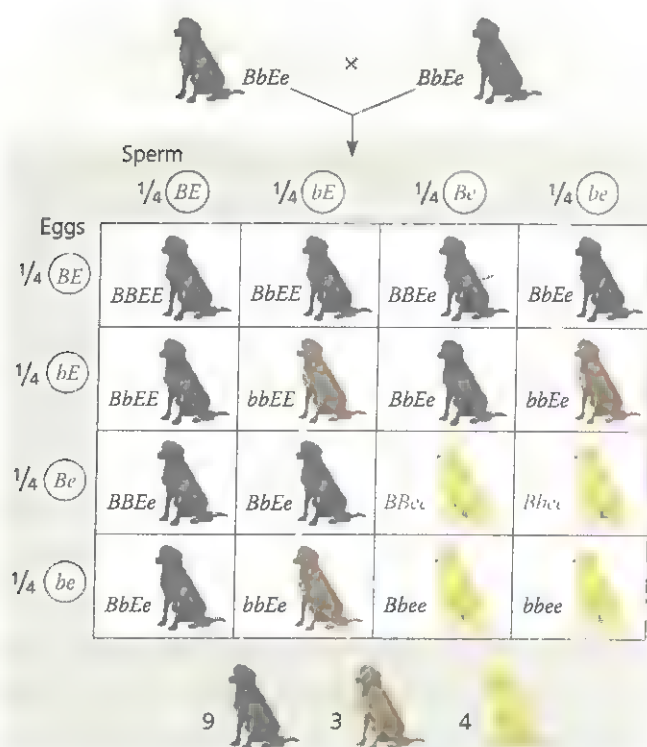
چندالی

برای صفاتی که مندل در نخودفرنگی‌ها به بررسی آنها پرداخته بود، تنها دو ال وجود داشت. این درحالی‌است که بیشتر صفاتی که در جمعیت وجود دارند دارای بیش از دو ال می‌باشند. برای مثال، گروه خونی ABO در انسان توسط یک ژن سه الی (I^A ، I^B و i)

زرد است. سایر روابط اپی ستازی می تواند نسبت های دیگری را ایجاد کنند اما همگی شکل تغییر یافته نسبت ۹:۳:۳:۱ هستند.

وراثت چندژنی

مندل بر روی صفاتی مطالعه کرد که دو حالت بیشتر نداشتند، مثل رنگ گلبرگ که یا ارغوانی بود یا سفید. اما بسیاری از صفات، مثل رنگ پوست و وزن انسان طیف بسیار گسترده ای دارند. بنابراین قراردادن آنها در گروه صفاتی که تنها دارای دو حالت هستند، غیرممکن است. به این صفات، صفات کتبی^۲ (پیوسته) می گویند. کتی بودن یک صفت معمولاً نشانه چندژنی^۳ بودن آن است، حالتی که در آن دو یا چند ژن مسئول تعیین یک فنوتیپ منفرد هستند (برعکس پیلوتروپی که در آن یک ژن منفرد، بر چند صفت فنوتیپی اثر می گذارد).



◀ شکل ۱۲-۱۴ مثال از اپی ستازی. این مربع پانت، ژنوتیپ ها و فنوتیپ های پیش بینی شده برای زاده های حاصل از آمیزش بین دو سگ سیاه با ژنوتیپ BbEe را نشان می دهد. ژن E/e که نسبت به ژن B/b اپی استاتیک است، رسوب رنگیژه هر نوع رنگ را در مو کنترل می کند.

بیماری های وراثتی در انسان ها هستند، مثل سیستمیک فایبروزیس و گلیول قرمز داسی شکل که در ادامه این فصل با آنها آشنا خواهید شد. واکنش های پیچیده سلولی و مولکولی را که مسئول نمو و فیزیولوژی جاندار هستند، در نظر بگیرید. عجیب نیست که یک ژن بتواند بر تعدادی از صفات یک جاندار اثر بگذارد.

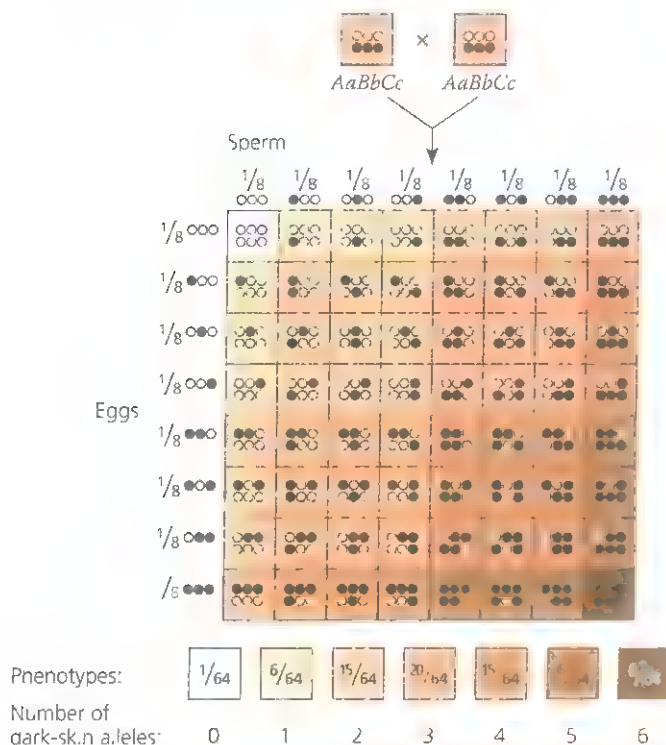
بسط ژنتیک مندلی به صفات دو یا چند ژنی

رابطه غالب و مغلوبی، صفات چنداللی، و پلیوتروپی تماماً مرتبط با اثرات ال های مربوط به یک ژن هستند. اکنون به بررسی دو حالت می پردازیم که در آنها دو یا چند ژن مسئول تعیین یک فنوتیپ خاص هستند.

اپی ستازی

در اپی ستازی^۱ (از لغتی یونانی به معنای ایستادن)، یک ژن در یک لوکوس، بیان فنوتیپی ژن دیگر در یک لوکوس دیگر را تغییر می دهد. یک مثال، مطلب را روشن می کند. در سگ های لابرادور پوشش سیاه بر قهوه ای غلبه دارد. حروف B و b را به عنوان ال های مربوط به این صفت انتخاب می کنیم. بنابراین اگر سگی دارای موهای قهوه ای رنگ باشد، ژنوتیپ آن bb خواهد بود. اما هنوز قسمتی از ماجرا باقی مانده است. ژن دیگری امکان رسوب رنگیژه را در مو تعیین می کند. ال غالبی که با E نشان می دهیم باعث می شود تا با توجه به ژنوتیپ سگ در لوکوس اول، رنگیژه مربوطه (قهوه ای یا سیاه) در مو رسوب کند. اما اگر سگ برای لوکوس دوم، هوموزیگوس مغلوب باشد (ee)، آن گاه صرف نظر از ژنوتیپ لوکوس سیاه/قهوه ای، پوشش سگ به رنگ زرد درمی آید. در این مورد، ژن مربوط به رسوب رنگیژه (E/e) را اپی استاتیک ژن رمزکننده رنگیژه قهوه ای یا سیاه می نامیم (B/b).

اگر ما سگ های سیاهی که برای هر دو صفت هتروزیگوس هستند را با هم آمیزش دهیم چه اتفاقی می افتد (BbEe)؟ با اینکه هر دو ژن بر روی یک صفت فنوتیپی (رنگ مو) تأثیر دارند، اما از قانون جور شدن مستقل ژن ها پیروی می کنند. بنابراین آزمایش ما، همانند آمیزش دورگه های نسل F₁ در نخودفرنگی های مندل است که نسبت فنوتیپی ۹:۳:۳:۱ را ایجاد کردند. برای یافتن ژنوتیپ فرزندان نسل F₂ می توانیم از مربع پانت استفاده کنیم (شکل ۱۲-۱۴). به دلیل وجود اپی ستازی، نسبت فنوتیپی در میان فرزندان F₂، ۹ سیاه به ۳ قهوه ای به ۴



برای مثال، تعیین رنگ پوست در انسان حداقل توسط سه ژن کنترل می‌شود (البته احتمالاً این تعداد بیشتر است، اما ما مطلب را ساده می‌کنیم). ما سه ژن را در نظر می‌گیریم که هر کدام دارای یک آلل مربوط به پوست تیره هستند (A یا B ، C). هر کدام از این آلل‌ها به منزله یک «واحد» تیرگی هستند و نسبت به آلل دیگر خود (a یا b ، c) غالب ناقص می‌باشند. فردی با ژنوتیپ $AABBCC$ بسیار تیره و فردی با ژنوتیپ $aabbcc$ بسیار روشن خواهد بود. فردی که ژنوتیپ آن به صورت $AaBbCc$ است دارای پوستی با حالت میانه است. از آن جایی که آلل‌ها حالت جمع‌شونده دارند، ژنوتیپ‌های $AaBbCc$ و $AABbcc$ سهم ژنتیکی یکسانی برای تیره کردن پوست دارند (هر کدام دارای سه واحد تیرگی هستند). شکل ۱۳-۱۴ تمام ژنوتیپ‌های محتمل در میان فرزندان حاصل از یک ازدواج فرضی میان دو فرد هتروزیگوس برای هر سه ژن را نشان می‌دهد. همان‌طور که مربع‌های ردیف پایین مربع پانت در شکل نشان می‌دهد، ۷ فنوتیپ برای رنگ پوست می‌توانند از این ازدواج حاصل شوند. عوامل محیطی مثل نور خورشید نیز بر روی فنوتیپ رنگ پوست اثر دارند.

طبیعت و تربیت: اثر محیط بر فنوتیپ

یکی دیگر از کاستی‌های ژنتیک ساده مندلی هنگامی مشخص می‌شود که با صفاتی برخورد کنیم که علاوه بر ژنوتیپ، عوامل محیطی نیز بر فنوتیپ آنها اثر دارد. برای مثال، یک درخت را در نظر بگیرید، این درخت محدود به ژنوتیپ خود می‌باشد، اما دارای برگ‌هایی است که از لحاظ اندازه، شکل و میزان سبزی، گستره نامحدودی دارند، که بستگی به میزان باد و نوری دارد که به آنها برخورد می‌کند. در مورد انسان‌ها، تغذیه بر قد اثر دارد، ورزش موجب تغییر بدن می‌شود، و قرار گرفتن در معرض آفتاب، پوست را تیره می‌کند. همچنین تجربه عملکرد هوشی را بالا می‌برد حتی در دوقلوهای همسان نیز با اینکه از لحاظ ژنوتیپی کاملاً یکسان هستند اما فنوتیپ آنها به علت تجربه‌های جداگانه، باهم متفاوت است.

خواه صفات انسان بیشتر تحت تأثیر ژنوتیپ باشد خواه عوامل محیطی (طبیعت و تربیت)، یک بحث بسیار جذاب قدیمی وجود دارد که می‌گوید ما برای اینجا ماندن تلاش نمی‌کنیم. به بیان دیگر، می‌توان گفت که یک ژنوتیپ عموماً مربوط به یک فنوتیپ معین و خاص نیست بلکه می‌تواند به گستره‌ای از فنوتیپ‌های ممکن که تحت تأثیر محیط متغیر هستند مربوط شود. به این طیف فنوتیپی، گستره واکنش^۱ ژنوتیپ می‌گویند (شکل ۱۴ ۱۴). برای برخی از

1- Norm of reaction

شکل ۱۳ ۱۴ یک مدل ساده برای توارث چندژنی رنگ پوست. با

توجه به این مدل، سه ژن که به صورت جداگانه به ارث می‌رسند میزان تیرگی پوست را تحت تأثیر قرار می‌دهند. افراد هتروزیگوس ($AaBbCc$) که با دو مستطیل در بالای این تصویر نشان داده شده‌اند، هر کدام سه آلل مربوط به پوست تیره (دایره‌های سیاه که b ، a و c را نشان می‌دهند) را دارند. مربع پانت، گامت‌ها و زاده‌های ایجاد شده، ناشی از تعداد زیاد حالات لقاح بین گامت‌های این دو فرد هتروزیگوس را نشان می‌دهد. نتایج با نسبت‌های فنوتیپی در زیر مربع پانت خلاصه شده‌اند.

رسم کنید: یک منحنی از نتایج رسم کنید. رنگ پوست (تعداد آلل‌های تیره) را در محور X و نسبت زاده‌ها را در محور Y قرار دهید. یک منحنی متناسب با نتایج رسم کنید. در مورد اینکه این منحنی در رابطه با نسبت فنوتیپ‌های مختلف در میان زاده‌ها چه چیزی را نشان می‌دهد، بحث کنید.



شکل ۱۴ ۱۴ تأثیر محیط بر فنوتیپ. نتیجه یک ژنوتیپ بستگی به

گستره واکنش آن ژنوتیپ (یک طیف فنوتیپی که وابسته به محیطی است که آن ژنوتیپ در آن محیط بیان می‌شود) دارد. برای مثال در گل‌های ادریسی ($hydrangea$)، رنگ گلبرگ گل‌هایی با ژنوتیپ یکسان، از آبی تیره تا صورتی است که بستگی به اسیدیته^۱ محتوای آلومینیوم خاک دارد.

حشرات، ماهی‌ها، پرنده‌ها و انسان‌ها صادق است. به‌علاوه، با گسترش دادن مفاهیم تفکیک و جور شدن مستقل ژن‌ها برای کمک به فهم الگوهای وراثتی، مثل اپی‌ستازی و صفات کمی، تازه به عظمت نظریه مندلیسم می‌توان پی‌برد. نظریه وراثت ذره‌ای که از حیاط کلیسای مندل آغاز شد پایه ژنتیک پیشرفته و مدرن گردید. در قسمت آخر این فصل درباره مصادیق ژنتیک مندلی در وراثت صفات انسان صحبت می‌کنیم و بیشتر به بحث انتقال بیماری‌های وراثتی می‌پردازیم.

آزمون مبحث ۳-۱۴

۱. غالبیت ناقص و اپی‌ستازی، هر دو اصطلاحی هستند که روابط ژنتیکی را تعریف می‌کنند. مهم‌ترین تفاوت این دو اصطلاح چیست؟
۲. اگر مردی با گروه خونی AB با زنی با گروه خونی O ازدواج کند، چه گروه‌های خونی در بچه‌های آنها انتظار دارید؟

۳. **چه می‌شود اگر؟** حروسی که بر آن خاکسری اسب با مرغی با فنوتیپ مشابه آمیزش می‌کند. در میان فرزندان آنها، ۱۵ جوجه خاکستری، ۶ جوجه سیاه، و ۸ جوجه سفید هستند. ساده‌ترین توضیح برای وراثت این رنگ‌ها در جوجه‌ها چیست؟ از آمیزش بین خروس خاکستری با مرغ سیاه چه فنوتیپ‌هایی را در جوجه‌ها بس‌بسی می‌کند؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۴-۱۴ بسیاری از صفات انسان از الگوهای وراثتی مندل پیروی می‌کنند

برخلاف نخودفرنگی، انسان برای تحقیقات ژنتیکی موجود مناسبی نیست، زیرا مدت هر نسل انسان حدود ۲۰ سال است و والدین انسان‌ها به نسبت نخود و سایر گونه‌های دیگر، تعداد فرزندان کمتری تولید می‌کنند. به‌علاوه، آزمایش‌های آمیزشی که مندل انجام می‌داد در مورد انسان غیرقابل پذیرش است. علی‌رغم این مشکلات، بررسی ژنتیک انسانی در حال پیشرفت است و علت این امر انگیزه انسان برای آگاه شدن از نحوه وراثت در خود می‌باشد. تکنیک‌های جدید در زیست‌شناسی مولکولی تأثیر شگرفی در این پیشرفت‌ها داشته که در فصل ۲۰ به بحث در این رابطه خواهیم پرداخت. البته ژنتیک مندلی به‌عنوان پایه‌های علم ژنتیک انسانی محسوب می‌شود.

صفات، مانند گروه‌های خونی ABO، این مقیاس واکنش هیچ‌گونه گستره‌ای ندارد، یعنی یک ژنوتیپ تنها یک فنوتیپ خاص و ثابت دارد. در عوض، تعداد گلبول‌های قرمز و سفید یک شخص متغیر است و بستگی به میزان ارتفاع، فعالیت فیزیکی و وجود عوامل عفونی دارد.

عموماً، گستره واکنش در صفات چندژنی، وسیع‌ترین طیف را دارد، محیط در ماهیت کمی این صفات مشارکت دارد همان‌طوری‌که در طیف پیوسته رنگ پوست انسان مشاهده شد. متخصصان علم ژنتیک به این صفات، **صفات چندعاملی**^۱ می‌گویند به این معنا که عوامل متعددی، هم از لحاظ ژنتیکی و هم از لحاظ محیطی، مجموعاً بر فنوتیپ آنها اثر دارند.

ترکیب دیدگاه مندلی وراثت با تنوع

در صفحات گذشته ما دیدگاه مندلی وراثت را با فهم درجات غالبیت و همچنین صفات چنداللی، پلی‌تروپی، اپی‌ستازی، وراثت چندژنی، و فنوتیپ متأثر از محیط گسترش دادیم. چگونه می‌توان این مفاهیم را با تئوری جامع ژنتیک مندلی ترکیب کرد؟ پاسخ این است که دیدگاه کاهش‌گرایانه صفات فنوتیپی و تک‌ژنی را باید تغییر داد و خواص مربوط به یک جاندار را به‌صورت یک مجموعه درنظر گرفت که این دیدگاه جدید یکی از موضوعات همین کتاب است. واژه فنوتیپ را نه‌تنها برای یک صفت خاص مثل رنگ گلبرگ و گروه خونی، بلکه برای یک جاندار به‌طور کامل درنظر می‌گیرند (یعنی تمام نمودهای فیزیکی، آناتومی داخلی، فیزیولوژی، و رفتار آن جاندار). همچنین واژه ژنوتیپ را نیز می‌توان به کل ساختار ژنتیکی یک جاندار اطلاق کرد نه اینکه فقط به ال‌های مربوط به یک لوکوس ژنی محدود شود. در بیشتر موارد، تأثیر یک ژن بر فنوتیپ متأثر از سایر ژن‌ها و عوامل محیطی است. در این دیدگاه ترکیبی وراثت و تنوع، فنوتیپ جاندار منعکس‌کننده تمام ژنوتیپ و تاریخچه محیطی خاص آن است.

اگر تمامی آنچه در مسیر ژنوتیپ تا فنوتیپ رخ داده است را درنظر بگیرید به‌راستی به نقش مهم مندل در کشف مفاهیم پایه‌ای که انتقال ژن‌ها از والدین به فرزندان را کنترل می‌کند، پی خواهید برد. دو قانون مندل، تفکیک و جور شدن مستقل ژن‌ها، تنوع‌های وراثتی را به‌عنوان حالات متغیر ژن‌ها (وراثت ذره‌ای) که به نسل‌های بعدی منتقل می‌شوند، براساس روابط ساده احتمالات توجیه می‌کنند. این تئوری وراثت به‌طور یکسان برای نخودفرنگی‌ها،

بررسی دودمانه

از آن جایی که ما قادر به کنترل الگوهای انتخاب همسر افراد نیستیم، متخصصان علم ژنتیک مجبور هستند تا به بررسی افراد حاصل از ازدواج‌هایی که رخ داده است بپردازند. آنها این کار را از طریق جمع‌آوری اطلاعات درباره تاریخچه فAMILI یک صفت خاص و مرتب کردن این اطلاعات به صورت یک درخت خانوادگی که در آن روابط بین والدین و فرزندان طی نسل‌های متوالی مشخص شده است (شجره‌نامه (دودمانه)^۱ خانوادگی)، انجام می‌دهند.

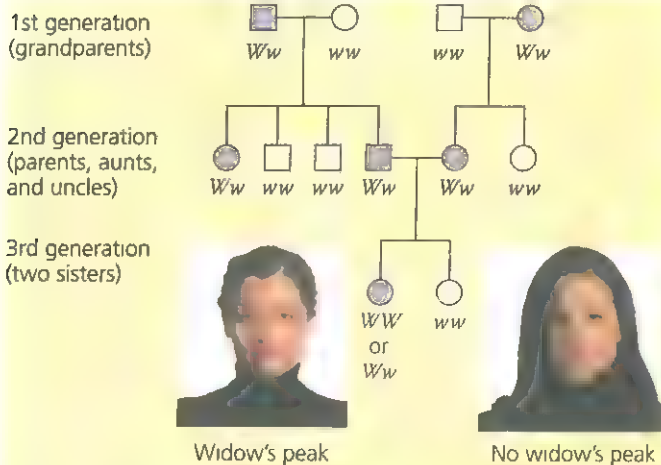
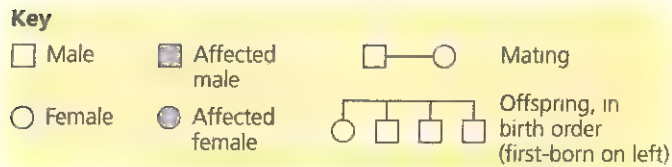
شکل ۱۵a-۱۴ یک دودمانه سه نسلی را نشان می‌دهد که در آن صفت مربوط به نقطه رویش مو بر پیشانی بررسی شده است. این صفت که به آن widow's peak^۲ می‌گویند مربوط به اللی غالب می‌باشد و آن را با W نشان می‌دهیم. افرادی که فاقد حالت widow's peak هستند باید هوموزیگوس مغلوب باشند (ww). پدر بزرگ و مادر بزرگ موجود در این دودمانه می‌بایست هتروزیزگوس باشند (Ww) زیرا برخی از زاده‌های آنان هوموزیزگوس مغلوب هستند. فرزندان نسل دوم که دارای صفت widow's peak هستند نیز باید هتروزیزگوس باشند زیرا از آمیزش Ww x ww حاصل شده‌اند. نسل سوم در این دودمانه از دو خواهر تشکیل شده است. خواهری که دارای widow's peak است، می‌تواند هوموزیزگوس (WW) و یا هتروزیزگوس (Ww) باشد اما خواهر دیگر حتماً هوموزیزگوس (ww) است.

شکل ۱۵b-۱۴ دودمانه مربوط به همان خانواده را نشان می‌دهد اما این بار به بررسی صفت لاله گوش پرداخته است. از حرف F برای اللی غالب و حرف f برای اللی مغلوب استفاده شده است. اللی غالب مربوط به آزاد بودن لاله گوش و اللی مغلوب مربوط به چسبیده بودن آن می‌باشد. هنگامی که به بررسی دودمانه می‌پردازید به این نکته توجه داشته باشید که از ژنتیک متدلی می‌توان برای تعیین ژنوتیپ بسیاری از افراد موجود در دودمانه استفاده کرد.

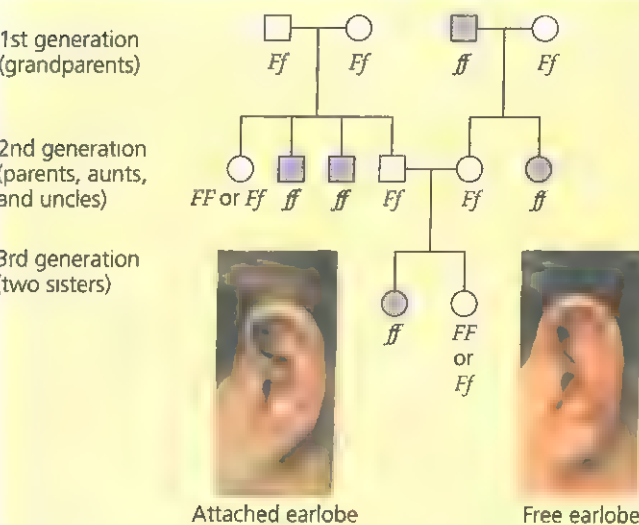
یکی از کاربردهای مهم دودمانه‌ها، کمک به پیش‌بینی آینده است. زوجی که در نسل دوم شکل ۱۵-۱۴ هستند را در نظر بگیرید. اگر آنها بخواهند یک فرزند دیگر داشته باشند، چقدر احتمال دارد که این فرزند دارای حالت widow's peak باشد؟ این حالت، مشابه آمیزش مونو هیبریدی نسل F_۱ در آزمایش‌های مندل است (Ww x Ww).

1- Pedigree

۲- مترجم: این واژه دارای مترادف دقیقی در فارسی نیست و در حقیقت صفتی را بیان می‌کند که در آن رویش مو به صورت حرف V در پیشانی شروع می‌شود همان گونه که در شکل سمت چپ در شکل ۱۵a-۱۴ مشاهده می‌کنید. شایان ذکر است که این صفت غالب می‌باشد و افراد با ژنوتیپ‌های WW و Ww، رویش مو را به این صورت در ناحیه پیشانی خود آغاز می‌کنند.

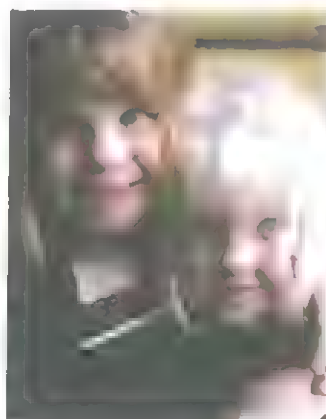
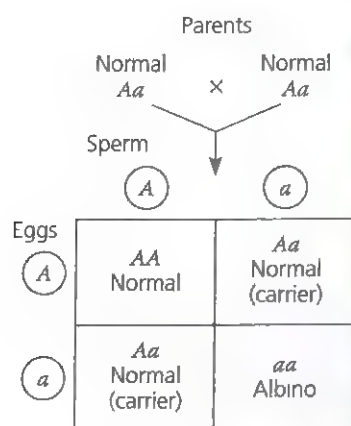


(a) صفت غالب (widow's peak). این دودمانه حالتی به نام widow's peak را در سه نسل از یک خانواده نشان می‌دهد. توجه کنید که در نسل سوم، دختر دوم widow's peak نیست، با اینکه هر دو والد وی دارای این صفت بودند. این مطلب از این فرضیه که این صفت (widow's peak)، غالب می‌باشد حمایت می‌کند. اگر این صفت به خاطر یک اللی مغلوب بود و هر دو والد فنوتیپ مغلوب داشتند، آن گاه تمامی فرزندان می‌بایست فنوتیپ مغلوب را بروز می‌دادند.



(b) صفت مغلوب (لاله گوش چسبیده). توجه کنید، دختر اول در نسل سوم دارای لاله گوش چسبیده است، با اینکه هیچ‌یک از والدین او این صفت را ندارند (لاله گوش آزاد دارند). این الگو با در نظر گرفتن صفت چسبیدگی لاله گوش به عنوان یک صفت مغلوب به راحتی قابل توجیه است. اگر ما این صفت را غالب در نظر می‌گرفتیم حداقل یکی از والدین می‌بایست دارای لاله گوش چسبیده می‌بودند.

شکل ۱۵-۱۴ بررسی دودمانه. هر یک از این شجره‌نامه‌ها یک صفت را در طول سه نسل از یک خانواده دنبال می‌کنند. همان‌طور که در بررسی شجره‌نامه‌ها می‌بینید، این دو صفت دارای الگوی توارث متفاوتی هستند.



◀ شکل ۱۶-۱۴ آلبنیسم: یک صفت مغلوب. یکی از دو خواهری که در شکل می‌بینید رنگدانه‌سازی طبیعی دارد، درحالی‌که دیگری زال است. بیشتر هوموزیگوس‌های مغلوب از والدینی به دنیا می‌آیند که حامل اختلال هستند ولی خودشان فنوتیپ طبیعی دارند، چیزی که در مربع پانت نشان داده شده است

امتمال اینکه فواهر با (نگدانه‌سازی طبیعی، حامل ال زالی

باشد هقدر است؟

هوموزیگوس که هریک از ال‌های مغلوب خود را از یکی از والدین به ارث برده‌اند، مشاهده می‌شود. می‌توان ژنوتیپ افراد بیمار را به صورت aa و ژنوتیپ افرادی که دارای فنوتیپ طبیعی هستند را به صورت AA یا Aa نشان داد. با اینکه هتروزیگوت‌ها از لحاظ فنوتیپی سالم هستند اما می‌توانند ال مغلوب را به فرزندان خود انتقال دهند. بدین‌سان به آنها ناقل^۱ می‌گویند. شکل ۱۶-۱۴ آلبنیسم را به‌عنوان مثال نشان می‌دهد.

بیشتر افرادی که دارای اختلالات مغلوب هستند، از پدر و مادری متولد شده‌اند که از لحاظ فنوتیپی سالم‌اند اما ناقل اختلال می‌باشند. آمیزش میان دو فرد ناقل، مشابه آمیزش مونوهیبریدی در نسل F_1 مندل است ($Aa \times Aa$). نسبت ژنوتیپی در بین فرزندان به صورت $1AA:2Aa:1aa$ می‌باشد. بنابراین $\frac{1}{4}$ احتمال دارد هر کودک هر دو ال مغلوب را دریافت کند و اختلال را بروز دهد. با توجه به نسبت ژنوتیپی همچنین درمی‌یابیم که از هر سه فرزندی که فنوتیپ سالم دارند (یک AA به‌همراه دو Aa)، دو تا از آنها هتروزیگوت و ناقل هستند (احتمال $\frac{2}{3}$). افراد هوموزیگوس مغلوب همچنین می‌توانند حاصل آمیزش‌های $Aa \times aa$ و یا $aa \times aa$ باشند. اما اگر اختلال کشنده باشد به‌طوری‌که فرد به سن تولیدمثل نرسد و یا افراد دارای این اختلال عقیم باشند، هیچ فردی با ژنوتیپ

بنابراین احتمال اینکه فرزند، حالت widow's peak را داشته باشد و فنوتیپ غالب را بروز دهد، $\frac{3}{4}$ می‌باشد ($\frac{1}{4}WW + \frac{1}{4}Ww$). چقدر احتمال دارد که این فرزند دارای لاله گوش چسبیده باشد؟ دوباره می‌توانیم با مسأله به‌عنوان یک آمیزش مونوهیبریدی برخورد کنیم ($Ff \times Ff$). اما این بار احتمال اینکه فرزند، فنوتیپ مغلوب را بروز دهد مدنظر ماست (ff)، که این احتمال برابر $\frac{1}{4}$ می‌باشد. درنهایت، احتمال تولد فرزندی که هم دارای حالت widow's peak و هم دارای لاله گوش چسبیده باشد چقدر است؟ با این فرض که ژن مربوط به widow's peak و ژن مربوط به لاله گوش بر روی دو کروموزوم مجزا قرار دارند و دو جفت ال به‌صورت مستقل جور می‌شوند، آمیزش ما به‌صورت $(WwFf \times WwFf)$ خواهد بود. بنابراین می‌توانیم از قانون ضرب استفاده کنیم: $\frac{3}{16} = (\text{احتمال لاله گوش چسبیده}) \times (\text{احتمال وجود widow's peak})$.

اهمیت دودمانه‌ها وقتی مشخص می‌شود که در صورت سؤال به‌جای صفات بی‌ضرری که در انسان‌ها گوناگون‌اند مثل رُستنگاه مو و یا لاله گوش، ال‌هایی مدنظر قرار بگیرند که ایجاد معلولیت و یا بیماری‌های کشنده وراثتی کنند. در هر حال، برای بررسی اختلالات وراثتی که به سادگی صفات مندلی هستند از تکنیک‌های مشابهی در دودمانه استفاده می‌شود.

اختلالات وراثتی مغلوب

هزاران نوع از اختلالات ژنتیکی به‌صورت صفات ساده مغلوب به ارث می‌رسند. این بیماری‌ها از لحاظ شدت دارای گستره‌ای از حالات تقریباً خفیف مثل زالی (آلبنیسم) [فقدان رنگدانه که موجب افزایش احتمال ایجاد سرطان پوست و ناراحتی‌های بینایی می‌شود] تا حالات کشنده‌ای مثل سیستمیک فایبروزیس است.

رفتار ال‌های مغلوب

چگونه می‌توان ایجاد این اختلالات را به حالت مغلوب ال‌ها نسبت داد؟ به یاد آورید که ژن‌ها مسئول رمز کردن پروتئین‌هایی با اعمال خاص هستند. الی که موجب ایجاد اختلال ژنتیکی می‌شود، یا پروتئین ناقصی می‌سازد و یا اصلاً هیچ پروتئینی رمز نمی‌کند. در مورد آن دسته از اختلالاتی که در گروه مغلوب دسته‌بندی می‌شوند، افراد هتروزیگوس دارای فنوتیپ طبیعی هستند زیرا یک کپی از ال سالم به میزان کافی از آن پروتئین خاص را می‌سازد. بنابراین اختلالات ژنتیکی مغلوب، تنها در افراد

سیستیک فایبروزیس

معمول‌ترین بیماری کشنده ژنتیکی در آمریکا، سیستم فایبروزیس^۲ است که در نژاد اروپایی از هر ۲۵۰۰ نفر یک نفر مبتلا به این بیماری می‌باشد و در نژادهای دیگر بسیار کمتر اتفاق می‌افتد. در میان مردم اروپا، یک نفر از هر ۲۵ نفر (۴٪) ناقل الی مربوط به این بیماری است. الی طبیعی این ژن مسئول تولید نوع خاصی از پروتئین است که به‌عنوان انتقال‌دهنده یون کلر بین یک‌سری سلول خاص و مایع خارج‌سلولی عمل می‌کند. این کانال‌های انتقال‌دهنده کلر در غشای پلاسمایی کودکانی که دو الی مغلوب را برای سیستم فایبروزیس به ارث برده‌اند یا وجود ندارند یا به‌صورت ناقص می‌باشند. نتیجه این اتفاق، تجمع بیش از حد کلر در مایع خارج‌سلولی است و در نتیجه، موکوسی که سلول‌های خاصی را پوشش می‌دهد، بیشتر و چسبنده‌تر از حد طبیعی می‌شود. این موکوس، پانکراس، ریه‌ها، دستگاه گوارش و سایر اندام‌ها را پر می‌کند و عوارض گوناگونی را به‌دنبال خواهد داشت (پلیوتروپی). این عوارض شامل جذب ضعیف مواد غذایی از روده‌ها، برنشیت حاد، مدفوع دبدو، و عفونت‌های باکتریایی عودکننده می‌باشند.

اگر این بیماری درمان نشود، بیشتر بچه‌های مبتلا به سیستم فایبروزیس قبل از پنج‌سالگی خواهند مرد. ضربات آرام برروی قفسه صدری به‌منظور باز کردن راه‌های هوایی مسدودشده، مصرف روزانه آنتی‌بیوتیک برای جلوگیری از ایجاد عفونت و سایر اقدامات پیش‌گیرانه می‌تواند طول زندگی فرد بیمار را افزایش دهد. در ایالات متحده آمریکا بیشتر از نیمی از افراد مبتلا به بیماری توانسته‌اند به سن بالاتر از ۲۰ یا ۳۰ و حتی بیشتر برسند.

گلوبل قرمز داسی‌شکل

تکامل. شایع‌ترین اختلال در بین افراد نژاد آفریقایی، گلوبل قرمز داسی‌شکل^۳ است، که از هر ۴۰۰ نفر آمریکایی آفریقایی‌تبار یک نفر مبتلا به آن هستند. این بیماری به‌علت تغییر یکی از آمینواسیدها در پروتئین هموگلوبین گلوبل‌های قرمز خون به‌وجود می‌آید. هنگامی که میزان اکسیژن خون بیماران کم می‌شود (برای مثال در ارتفاعات بالا و یا فعالیت‌های شدید فیزیکی)، مولکول‌های هموگلوبین به‌صورت یک عصای بزرگ به دور هم جمع می‌شوند و سبب می‌شوند تا گلوبل قرمز شکلی داس‌مانند به‌خود بگیرد (به شکل ۲۱-۵ مراجعه کنید). ممکن است گلوبل‌های داسی‌شکل موجب مسدود شدن برخی از رگ‌های خونی کوچک شوند و

aa صاحب فرزند نخواهد شد. حتی اگر افراد هموزیگوس مغلوب توانایی تولیدمثل داشته باشند، باز هم نسبت به افراد هتروزیگوس و ناقل درصد بسیار کمی از جمعیت را تشکیل می‌دهند (علل آن را در فصل ۲۳ بررسی خواهیم کرد).

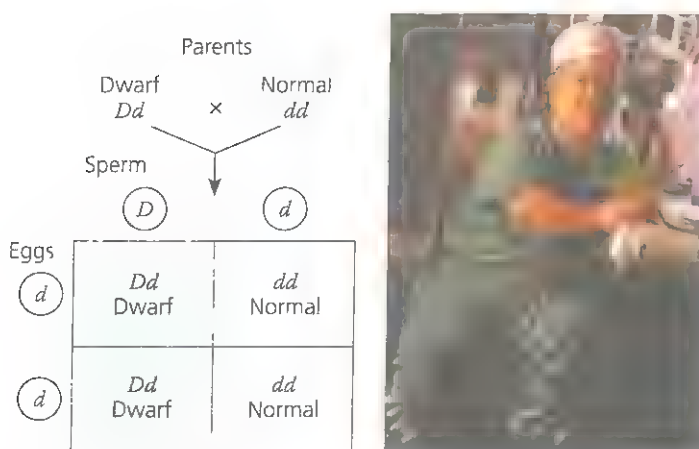
به‌طور کلی، بیماری‌های ژنتیکی به‌طور یکنواخت در میان جمعیت‌های مختلف توزیع نمی‌شوند. برای مثال، وقوع بیماری تائ - ساکس که قبلاً در مورد آن در این فصل توضیح دادیم، در میان یهودیان آشکنازی^۱ که اجداد آنها در مرکز اروپا زندگی می‌کردند بالاتر است. در آن جمعیت، بیماری تائ - ساکس در یکی از هر ۳۶۰۰ تولد رخ می‌دهد، که حدود ۱۰۰ برابر بیشتر از غیریهودی‌ها یا یهودی‌های مدیترانه می‌باشد. این توزیع غیرمعمول به تاریخچه ژنتیکی متفاوت مردم جهان در گذشته که پیشرفت تکنولوژی کمتر بوده و در نتیجه جمعیت‌ها از نظر جغرافیایی (و بنابراین از نظر ژنتیکی) بیشتر جدا بودند برمی‌گردد.

وقتی که یک الی مغلوب، عامل بیماری نادری باشد، احتمال اینکه دو ناقل آن الی مضر با یکدیگر ملاقات و ازدواج کنند خیلی کم است. ولی اگر زن و مرد خویشاوند نزدیک باشند، احتمال ایجاد صفات مغلوب به شدت افزایش می‌یابد. این نوع ازدواج‌ها، ازدواج‌های هم‌خون نامیده می‌شوند و در دودمانه با خط‌های دوگانه نشان داده می‌شوند. چون افرادی که از یک دودمان با بیماری شایع هستند، بیشتر امکان دارد که همان الی‌های مغلوب را داشته باشند، احتمال اینکه از ازدواج خویشاوندان نزدیک، بچه‌هایی با صفات مغلوبی شامل صفات خطرناک به‌وجود آید، بیشتر است. این اثر در انواع مختلفی از حیوانات خانگی و باغ وحشی دیده می‌شود.

در مورد اینکه ازدواج‌های هم‌خون چقدر احتمال بیماری‌های وراثتی را بالا می‌برند، در میان متخصصان ژنتیک اختلاف نظر وجود دارد. بعضی از الی‌های خطرناک چنان اثر شدیدی دارند که یک جنین هموزیگوس خیلی قبل از تولد خودبه‌خود سقط می‌شود. هنوز، بیشتر جوامع و فرهنگ‌ها، قوانینی برای جلوگیری از ازدواج بین خویشاوندان نزدیک دارند. این قوانین احتمالاً به این علت به‌وجود آمده‌اند که در بسیاری از جوامع تولدهای مرده و نقایص تولد، بیشتر در زمانی که والدین خویشاوند نزدیک هستند، دیده شده است. عوامل اجتماعی و اقتصادی در به‌وجود آمدن این قوانین علیه ازدواج‌های هم‌خون نقش داشته‌اند.

2- Cystic fibrosis
3- Sickle cell disease

1- Ashkenazic Jews



◀ شکل ۱۷ ۱۴ آکندروپلازی: یک صفت غالب. دکتر مایکل این (Dr. Michael C. Ain) آکندروپلازی دارد، نوعی کوتولگی که توسط یک آلل غالب ایجاد می‌شود. کار وی به او الهام شده است: او یک متخصص ترمیم نقایص استخوانی حاصل از آکندروپلازی و سایر اختلالات است. آلل غالب (D) ممکن است به دلیل ایجاد جهش در تخمک یا اسپرم یک والد به وجود آمده باشد، یا احتمال دارد، همان‌طور که در جدول پانت در مورد پدر مبتلا می‌بینید، از یک والد مبتلا به آکندروپلازی به ارث رسیده باشد

آن یک در هر ۲۵,۰۰۰ نفر است. افراد هتروزایگوس فنوتیپ کوتوله دارند (شکل ۱۷-۱۴). بنابراین تمامی افرادی که کوتولگی آکندروپلازی ندارند - یعنی ۹۹/۹۹٪ جمعیت - دارای آلل مغلوب و به‌صورت هوموزایگوس هستند. همانند صفت داشتن انگشت اضافه در دست یا پا، که کمی پیش‌تر مورد بحث قرار گرفت، در آکندروپلازی نیز آلل مغلوب نسبت به آلل غالب دارای شیوع بسیار بیشتری است.

الل‌های غالبی که بیماری‌های کشنده ایجاد می‌کنند نسبت به الل‌های مغلوبی که این حالت را دارند شیوع بسیار کمتری دارند. تمام چنین الل‌های کشنده‌ای، حاصل جهش (تغییر در مولکول DNA) در اسپرم یا تخمک هستند. احتمال وقوع چنین جهش‌هایی در مورد الل‌های غالب و مغلوب، مساوی است. در هر حال، اگر الل کشنده غالب موجب مرگ فرزندان قبل از بلوغ شود، این الل به نسل‌های بعدی راه پیدا نخواهد کرد. در عوض، الل‌های مغلوب، می‌توانند با مخفی کردن خود در افراد ناقل با ژنوتیپ هتروزایگوس و فنوتیپ سالم، از نسلی به نسل دیگر منتقل شوند. این افراد ناقل، الل مغلوب را منتقل می‌کنند و تنها فرزندان هوموزایگوس مغلوب هستند که دچار بیماری کشنده می‌شوند.

در نتیجه سبب ایجاد برخی دیگر از عوارض گردند، مثل ضعف فیزیکی (نا توانی جسمی)، درد، آسیب به اندام‌های داخلی، و حتی ممکن است ایجاد فلج کند. به‌خاطر وجود عوارض گوناگون در افرادی که هر دو آلل این بیماری را دارند می‌توان نتیجه گرفت که گلبول قرمز داسی‌شکل نیز جزو صفات پلیوتروپی است. تعویض مرتب خون می‌تواند از عوارض تخریب مغزی در کودکان جلوگیری کند و همچنین داروهای جدید می‌توانند سایر مشکلات را درمان بخشند اما بهبودی کامل هیچ‌گاه حاصل نمی‌شود.

با آنکه برای بروز صفت گلبول قرمز داسی‌شکل به‌طور کامل هر دو آلل لازم است اما وجود یک آلل نیز می‌تواند تأثیراتی بر روی فنوتیپ داشته باشد. بنابراین در سطح جاندار^۱، آلل سالم نسبت به آلل مربوط به این بیماری، غالب ناقص است. افرادی که برای این صفت هتروزایگوس هستند معمولاً سالم‌اند اما اگر همین افراد برای مدت طولانی در شرایطی باشند که اکسیژن خون آنها کم شود برخی از علائم این بیماری را بروز می‌دهند. در سطح مولکولی^۲، دو آلل نسبت به یکدیگر می‌توانند زیرا هموگلوبین به دو شکل طبیعی و غیرطبیعی (داسی‌شکل) در افراد هتروزایگوس ساخته می‌شود.

از هر ده نفر آمریکایی آفریقایی‌تبار در حدود یک نفر از نظر این بیماری هتروزایگوس هستند که این میزان فراوانی برای اللی که در حالت هوموزایگوس اثرات نامطلوب شدیدی دارد، به‌طور غیرعادی بالا است. یک توجیه برای این مسئله این است که وجود یک آلل هموگلوبین داسی‌شکل، میزان و شدت ابتلا به بیماری مالاریا را، به‌ویژه در کودکان، کاهش می‌دهد. انگل مالاریا بخشی از چرخه زندگی خود را در گلبول‌های قرمز سپری می‌کند (به شکل ۱۰-۲۸ مراجعه کنید). وجود هموگلوبین داسی‌شکل درون گلبول قرمز موجب می‌شود تا میزان انگل درون گلبول کمتر شود و از این‌رو باعث کاهش علائم مالاریا می‌شود. بنابراین در مناطق گرمسیر آفریقا که انگل مالاریا بسیار معمول است آلل مربوط به گلبول داسی‌شکل، هم حیاتی و هم مهلک است. شیوع بالای گلبول داسی‌شکل در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار، ردپایی از ریشه آفریقایی آنهاست.

اختلالات وراثتی غالب

گرچه بسیاری از صفات زیان‌آور مربوط به الل‌های مغلوب می‌شوند اما تعدادی از آنها حاصل الل‌های غالب نیز هستند. یک مثال برای این موارد آکندروپلازی^۳ است، نوعی کوتولگی که فراوانی

1- Organismal level
2- Molecular level
3- Achondroplasia

بیماری هانتینگتون^۱

تأثیر زیادی بر روی زمان شروع یک بیماری دارد. اگر یک الل غالب کشنده، در سنین نسبتاً بالا موجب مرگ شود، می‌تواند به نسل بعدی منتقل شود. فردی که دارای این الل غالب است، ممکن است قبل از ظهور علائم بیماری، این الل را به فرزندان دختر یا پسر خود منتقل کرده باشد. به عنوان مثال، بیماری هانتینگتون توسط یک الل کشنده غالب به وجود می‌آید و تا سنین حدود ۳۵ تا ۴۵ سالگی هیچ اثر فنوتیپی خاصی ندارد. هنگامی که تخریب بافت عصبی شروع شود مسیر غیرقابل بهبودی را طی می‌کند و موجب مرگ فرد بیمار می‌شود. هر بچه‌ای که از والد دارای بیماری هانتینگتون متولد می‌شود، ۵۰٪ احتمال بیماری دارد، در ایالات متحده آمریکا از هر ۱۰,۰۰۰ نفر، یک نفر مبتلا به این بیماری ویران‌گر است.

تقریباً تا این اواخر، تشخیص اینکه فرد دارای الل غالب است زمانی مشخص می‌شد که علائم بیماری شروع به ظهور می‌کردند اما اکنون این گونه نیست. با بررسی نمونه DNA از خانواده‌هایی که هانتینگتون در آنها شیوع داشته، متخصصان علم ژنتیک توانستند لوکوس الل هانتینگتون را پیدا کنند (نزدیک نوک کروموزوم شماره ۴). این اطلاعات توانست به ایجاد تستی منجر شود که بتوان با بررسی ژنوم فرد به وجود یا عدم وجود الل هانتینگتون پی‌برد (روشی که به وسیله آن این تست انجام می‌شود در فصل ۲۰ بررسی خواهد شد). در خانواده‌هایی که در آنها سابقه هانتینگتون وجود دارد انجام این تست به یک مسأله غامض تبدیل شده است: تحت چه شرایطی به سود فردی که در حال حاضر سالم است می‌باشد که بداند آیا این بیماری کشنده و تا به امروز غیرقابل درمان را به ارث برده است یا نه؟

اختلالات چندعاملی^۲

بیماری‌های ژنتیکی‌ای که تا اینجا به بررسی آنها پرداختیم به عنوان اختلالات ساده مندلی نیز شناخته می‌شوند زیرا در اثر غیرطبیعی بودن یکی یا هر دو الل مربوط به یک لوکوس ژنی ایجاد می‌شوند. بیشتر مردم مستعد ابتلا به بیماری‌هایی هستند که چندعاملی هستند - زمینه ژنتیکی به همراه یک عامل مهم محیطی در این قضیه نقش دارند. بیماری‌های قلبی، دیابت، سرطان، الکلیسم، برخی از بیماری‌های روانی مثل اسکیزوفرنی^۳ و اختلال دو

شخصیتی^۴ و بسیاری دیگر از بیماری‌ها، چندعاملی هستند. در بسیاری از موارد، زمینه ژنتیکی یک عامل چندژنی است. برای مثال، بسیاری از ژن‌ها در مورد سلامت سیستم قلبی عروقی تأثیرگذار هستند و ممکن است باعث شوند تا برخی از ما نسبت به دیگران بیشتر مستعد سکت‌های قلبی باشیم. اما باید دقت داشته باشیم که سبک زندگی (Lifestyle) عامل تأثیرگذار بسیار مهم در مورد سلامت سیستم قلبی عروقی و سایر بیماری‌های چندعاملی است. ورزش، رژیم غذایی سالم، عدم استفاده از دخانیات و توانایی کنترل موقعیت‌های پرتنش، همه و همه می‌توانند میزان بروز بیماری‌های قلبی و برخی از انواع سرطان‌ها را کاهش دهند.

در حال حاضر اطلاعات کمی در مورد نقش ژنتیک در مورد بیشتر بیماری‌های چندعاملی وجود دارد و راه کار سازمان سلامت عمومی، آموزش دادن مردم در مورد اهمیت عوامل محیطی و رواج دادن رفتارهای سالم می‌باشد.

آزمایش و مشاوره ژنتیک

زمانی که احتمال بالایی از یک اختلال ژنتیکی مشخص وجود داشته باشد می‌توان قبل از به وجود آمدن کودک یا در مراحل اولیه بارداری، یک راه کار پیش گیرانه برای اختلالات ساده مندلی پیش گرفت. بسیاری از بیمارستان‌ها دارای مشاور ژنتیک می‌باشند که به والدینی که نگران تاریخچه خانوادگی یا یک بیماری خاص هستند، مشاوره می‌دهد.

مشاوره بر پایه ژنتیک مندلی و قوانین احتمال

یک زوج فرضی به نام جان و کارول را در نظر بگیرید. هر دو برادری دارند که به علت یک بیماری کشنده مغلوب، فوت کرده است. جان و کارول قبل از باردار شدن اولین کودک خود تصمیم گرفته‌اند تا برای تعیین ریسک اینکه کودک با بیماری به دنیا بیاید، مشاوره انجام دهند. با توجه به اطلاعات در مورد برادرهای جان و کارول، ما متوجه می‌شویم که هر دو والد جان و کارول، حامل الل مغلوب هستند. بنابراین جان و کارول هر دو حاصل آمیزش $Aa \times Aa$ هستند، که a نشان دهنده الل مغلوب ایجادکننده بیماری می‌باشد. ما همچنین می‌دانیم که جان و کارول هوموزیگوت مغلوب نیستند چون مبتلا به بیماری نمی‌باشند. بنابراین ژنوتیپ آنها Aa یا Aa می‌باشد.

با توجه به اینکه نسبت بچه‌های حاصل از لقاح $Aa \times Aa$ به صورت $1AA:2Aa:1aa$ می‌باشد، جان و کارول $\frac{1}{4}$ شانس حامل

1- Huntingtons's disease
2- Multifactorial disorders
3- Schizophrenia

4- Biopolar disorder

آزمایش ژنتیکی

از سال ۲۰۰۳ که توالی یابی ژنوم انسان کامل شده، حقیقتاً تعداد و انواع آزمایش‌های ژنتیکی بر پایه DNA، بسیار افزایش یافته است. به طوری که از سال ۲۰۱۰، آزمایش ژنتیکی برای بیش از ۲۰۰۰ الل متفاوت ایجادکننده بیماری در دسترس است.



چرا این موضوع اهمیت دارد. برای والدین آینده‌ای که در تاریخچه خانوادگی‌شان یک اختلال مغلوب یا غالب دی‌رس دارند، تصمیم‌گیری در مورد اینکه بچه‌دار شوند یا نه، می‌تواند مشکل باشد. آزمایش ژنتیکی برخی از این شک و تردیدها را برطرف کرده و موجب پیش‌بینی بهتر این احتمالات و خطرات می‌شود.

مطالعه بیشتر:

Designing rules for designer babies, *Scientific American* 300:29(2009).

چه منبعی شد؟ اگر آزمایش ژنتیکی یک الل مغلوب مرتبط با یک اختلال، برای یک والد مثبت باشد و برای والد دیگر منفی، چقدر احتمال دارد که بچه اول آنها دارای این اختلال باشد؟ بچه اول آنها ناقل باشد؟ اگر فرزند اول آنها ناقل باشد، فرزند دوم نیز ناقل باشد؟

آزمایش‌های مربوط به جنین

درنظر بگیرید که زوجی از این که هر دو ناقل الل بیماری تای - ساکس هستند اطلاع داشته باشند ولی همچنان تصمیم به بچه‌دار شدن بگیرند. آزمایش‌هایی وجود دارند که در ترکیب با روشی به نام «آمنیوسنتز»^۱ از هفته ۱۴ تا ۱۶ بارداری به بعد می‌توانند تعیین کنند که جنین مبتلا به بیماری تای - ساکس هست یا نه. (شکل ۱۹a-۱۴). برای انجام این عمل، پزشک یک سرنگ را وارد رحم می‌کند و ۱۰ mL از مایع آمنیوتیک (مایعی که اطراف جنین است) را می‌گیرد. بعضی از بیماری‌های ژنتیکی از طریق وجود برخی از مواد شیمیایی خاص در خود مایع آمنیوتیک تشخیص داده می‌شوند. آزمایش‌های مربوط به سایر بیماری‌ها،

بودن (Aa) دارند. با توجه به قوانین ضرب، احتمال اینکه کودک اول بیمار باشد $\frac{1}{4}$ می‌باشد. به این صورت که، احتمال اینکه جان حامل باشد $(\frac{1}{2}) \times$ احتمال اینکه کارول حامل باشد $(\frac{1}{2}) \times$ احتمال ایجاد کودک بیمار از دو فرد ناقل $(\frac{1}{4})$ که مساوی $\frac{1}{4}$ می‌شود $(\frac{1}{4} - \frac{1}{4} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2})$. فرض کنید که جان و کارول تصمیم به بچه‌دار شدن بگیرند، $\frac{1}{4}$ احتمال دارد که کودک آنها سالم باشد. با این وجود، اگر کودک آنها بیمار به دنیا بیاید ما متوجه می‌شویم که جان و کارول حتماً هر دو حامل (ژنوتیپ Aa) هستند. حال اگر جان و کارول هر دو حامل باشند احتمال اینکه هر یک از کودکان بعدی این زوج بیمار باشند، $\frac{1}{4}$ است.

هنگامی که ما از قوانین مندل برای پیش‌بینی نتایج یک ازدواج استفاده می‌کنیم، مهم است به یاد داشته باشیم که هر کودک تظاهر جداگانه‌ای، مستقل از ژنوتیپ خواهرها و برادرهایش نشان می‌دهد. فرض کنید جان و کارول سه کودک دیگر هم با بیماری داشته باشند. فقط $\frac{1}{64} = (\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2})$ احتمال دارد که چنین چیزی اتفاق بیافتد. با وجود چنین بداقبالی هنوز احتمال اینکه کودک بعدی این زوج بیمار باشد، همان $\frac{1}{4}$ باقی می‌ماند.

آزمایش‌هایی برای شناسایی ناقل‌ها

با توجه به اینکه بیشتر کودکان با بیماری‌های مغلوب از والدینی با فنوتیپ طبیعی به وجود می‌آیند، کلید تعیین احتمال قطعی بیماری ژنتیکی، مشخص کردن هتروزیگوس بودن یا نبودن پدر و مادر است. برای تعداد فزاینده‌ای از بیماری‌های وراثتی، امروزه تست‌هایی وجود دارند که می‌توانند افراد هوموزیگوس غالب را از هتروزیگوس تشخیص دهند (شکل ۱۸-۱۴). در حال حاضر تست‌هایی برای تشخیص الل‌های بیماری تای - ساکس، کم‌خونی داسی‌شکل و شایع‌ترین شکل بیماری سیستمیک فایبروزیس موجود است.

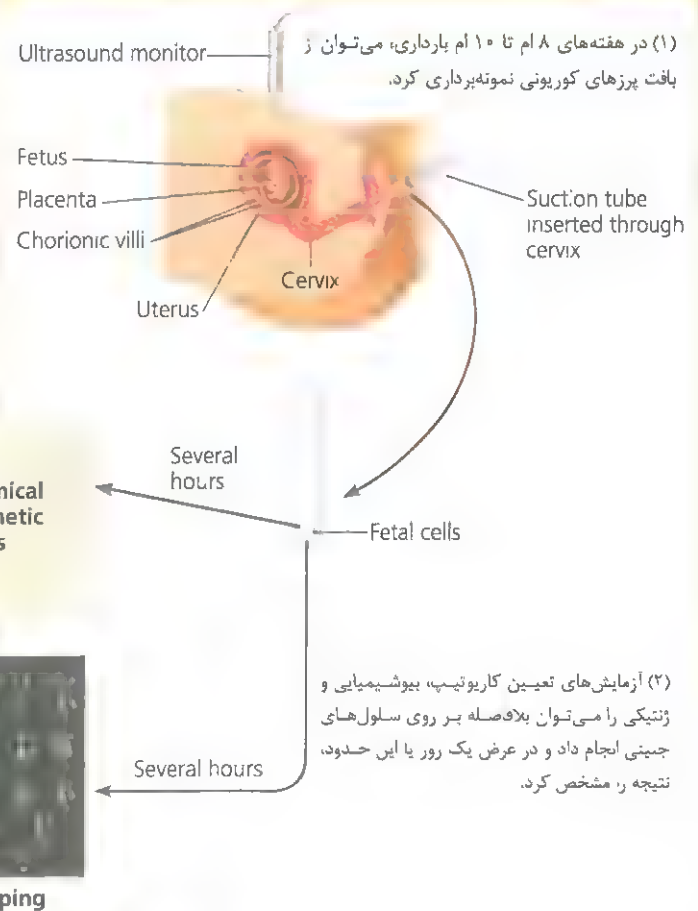
این تست‌ها به افرادی که سابقه خانوادگی اختلالات ژنتیکی را دارند، این امکان را می‌دهند تا در مورد بچه‌دار شدن، تصمیمات آگاهانه بگیرند. ولی این روش‌های جدید غربال‌گری ژنتیکی مشکلاتی هم دارد. اگر این اطلاعات محرمانه به بیرون درز پیدا کنند، آیا افراد ناقل مشکل پیدا خواهند کرد؟ آیا از داشتن بیمه عمر یا سلامت، با وجودی که خودشان سالم هستند منع می‌شوند؟ آیا کارفرماها کلمه ناقل را با بیماری مساوی فرض خواهند کرد؟ و آیا امکانات مشاوره کافی برای این تعداد زیاد از افراد که متوجه نتایج تست خود شده‌اند وجود دارد؟ پیشرفت‌های اخیر در بیوتکنولوژی امکان رنج کمتر را برای انسان فراهم می‌کنند البته زمانی که سؤالات اساسی اخلاقی در این زمینه پاسخ داده شوند.

1- Amniocentesis

(a) آمنیوسنتز



(b) نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS)



◀ شکل ۱۹-۱۴ آزمایش کردن جنین برای اختلالات ژنتیکی. آزمایش‌های بیوشیمیایی ممکن است موادی را شناسایی کنند که با اختلالات خاصی ارتباط داشته باشند، و آزمایش ژنتیکی می‌تواند بسیاری از ناهنجاری‌های ژنتیکی را شناسایی نماید. تعیین کاربوتیپ، طبیعی بودن کروموزوم‌های جنین را از نظر تعداد و ظاهر مشخص می‌کند.

دارند. این سلول‌ها به اندازه کافی و به سرعت تقسیم می‌شوند تا بتوان سریعاً از آنها کاربوتیپ تهیه کرد. این آنالیز سریع نسبت به آمنیوسنتز ارجحیت دارد زیرا در آمنیوسنتز سلول‌ها باید برای چندین هفته کشت داده شوند تا بتوان از آنها کاربوتیپ تهیه کرد. یک مزیت دیگر CVS این است که می‌توان آن را از هفته ۱۰-۸ حاملگی به بعد انجام داد.

به‌تازگی دانشمندان روش‌هایی را ابداع کرده‌اند که با استفاده از آنها می‌توان سلول‌هایی از جنین را که وارد خون مادر شده‌اند به‌دست آورد. با وجود اینکه این سلول‌ها تعداد خیلی کمی دارند می‌توانند کشت داده شوند و سپس مورد آزمایش قرار گیرند.

روش‌های تصویربرداری به پزشک امکان می‌دهند تا جنین را از نظر نقص‌های آناتومیک بزرگ به‌طور مستقیم بررسی کند. در روش

شامل بیماری‌های تال-ساکس، روی سلول‌هایی که درون مایع آمنیوتیک وجود دارند و از بدن جنین جدا شده‌اند، انجام می‌شوند. به‌علاوه، این سلول‌ها که کشت داده می‌شوند می‌توانند برای تهیه کاربوتیپ و شناسایی نقایص کروموزومی خاص به‌کار روند (شکل ۳-۱۳ را ببینید).

در یک روش دیگر به‌نام «نمونه‌گیری از پرزهای کوریونی»^۱، یا CVS، پزشک یک لوله باریک را از طریق گردن رحم وارد جفت می‌کند و یک نمونه کوچک از آن می‌گیرد. جفت، اندامی است که مواد غذایی و مواد زائد جنین را بین جنین و مادر انتقال می‌دهد (شکل ۱۹b-۱۴). سلول‌های پرز کوریونی، ژنوتیپ مشابه با جنین

1- Chorionic villus sampling (CVS)

«اولتراسوند»^۱، امواج صوتی در یک فرایند غیرتهاجمی ساده برای تولید یک تصویر از جنین به کار می‌روند. در «فتوسکوپی»^۲، یک سوزن نازک به همراه یک دوربین و یک فیبر نوری (برای انتقال نور) وارد رحم می‌شود.

اولتراسوند و جداسازی سلول‌های جنینی یا DNA از خون مادر هیچ خطر شناخته شده‌ای برای مادر یا جنین ندارد، درحالی‌که سایر روش‌ها می‌توانند عوارض را در درصد کمی از موارد ایجاد کنند. قبلاً آمنیوسنتز یا CVS فقط برای زنان با سن بالاتر از ۳۵ سال به صورت گسترده انجام می‌شد چرا که این زنان احتمال بیشتری برای به دنیا آوردن کودک با سندرم داون دارند. در سال ۲۰۰۷ بررسی درباره خطرات و فواید این تست‌ها باعث تغییر روش‌های قبلی شد و اکنون این تست‌ها برای تمام زنان حامله در دسترس هستند. اگر جنین یک نارسایی شدید داشته باشد، والدین باید این تصمیم مشکل را بگیرند که حاملگی را خاتمه دهند یا خود را برای نگهداری از یک کودک با نارسایی ژنتیکی آماده کنند.

غربالگری کودکان تازه متولدشده

بعضی از اختلالات ژنتیکی را می‌توان با آزمایش‌های ساده‌ای که اکنون به صورت روتین در اکثر بیمارستان‌های آمریکا انجام می‌شوند، تشخیص داد. یک برنامه غربال‌گری معمول برای فنیل‌کتونوری^۳ (PKU)، یک اختلال وراثتی مغلوب که در یکی از هر ۱۰۰۰۰ یا ۱۵۰۰۰ تولد در آمریکا رخ می‌دهد، انجام می‌شود. کودکان دارای این بیماری نمی‌توانند آمینواسید فنیل‌آلانین را به خوبی متابولیزه کنند. این ترکیب و محصول جانبی آن، فنیل‌پیرووات، می‌تواند تا مقادیر سمی در خون تجمع پیدا کنند و باعث عقب‌ماندگی ذهنی شوند. اگر این اختلال در کودک تازه متولدشده تشخیص داده شود با یک رژیم خاص با فنیل‌آلانین کم، رشد طبیعی کودک میسر می‌شود و از عقب‌افتادگی جلوگیری به عمل می‌آید. متأسفانه تعداد کمی از بیماری‌های ژنتیکی در حال حاضر قابل درمان‌اند.

غربال‌گری نوزادان و جنین‌ها برای بیماری‌های وراثتی شدید، آزمایش‌های مربوط به تشخیص ناقل‌ها و مشاوره ژنتیک، همه برپایه الگوی مندلی وراثت استوارند. ما ایده ژنی بودن این عوامل قابل

- 1- Ultrasound
- 2- Fetoscopy
- 3- Phenylketonuria

وراثت که برپایه قوانین ساده احتمال منتقل می‌شوند را مدیون آزمایش‌های کمتی گرگور مندل هستیم. اهمیت کشف مندل توسط متخصصان بیولوژی زیادی تا اوایل قرن ۲۰ بازنگری شد، یعنی چندین دهه بعد از منتشر شدن کشفیات وی. در فصل بعدی، شما خواهید آموخت که چگونه قوانین مندل ریشه فیزیکی در رفتار کروموزوم‌ها در طول چرخه زندگی جنسی دارند. و اینکه چگونه مندلیسم و تئوری کروموزومی وراثت باعث پیشرفت در ژنتیک شدند.

آزمون مبحث ۴-۱۴

۱. بت و تام هر دو خواهر یا برادری با بیماری سیستمیک فایبروزیس دارند ولی نه تام، نه بت و نه هیچ‌یک از والدین‌شان بیمار نیستند. اگر این زوج بچه‌دار شوند، احتمال اینکه کودک بیماری سیستمیک فایبروزیس را داشته باشد محاسبه کنید. اگر آزمایشی مشخص کند که تام یک ناقل است ولی بت ناقل نیست، این احتمال چه قدر خواهد بود؟

۲. ارتباط دهید. شکل‌های ۵-۱۶، ۵-۲۰ و ۵-۲۱ را مطالعه کنید. توضیح دهید چگونه تغییر یک آمینواسید در هموگلوبین، موجب تجمع هموگلوبین به صورت رشته‌های طویل می‌شود.

۳. جان با شش انگشت در هر پا متولد شد، که یک حالت غالب به نام پلی‌داکتیلی یا چندانگشتی است. دو تا از خواهر و برادرهایش و مادرش، ولی نه پدرش، نیز دارای انگشتان اضافی هستند. ژنوتیپ جان برای صفت تعداد انگشتان چیست؟ پاسخ خود را توضیح دهید. از D و d برای نشان دادن ال‌های این صفت استفاده کنید.

۴. ارتباط دهید. در جدول ۱-۱۴، نسبت فنوتیپی صفت غالب و مغلوب در نسل F_2 برای آمیزش مونو هیبرید شامل رنگ گل، را بیان کنید. سپس نسبت فنوتیپی را برای فرزندان زوج نسل دوم در شکل ۱۴-۱۵ب تعیین کنید. چه چیزی باعث تفاوت این دو نسبت می‌شود؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

13 مرور فصل

خلاصه مفاهیم کلیدی

۱۴-۱ مندل با داشتن رویکردی علمی توانست دو قانون وراثت را کشف کند

○ در دهه ۱۸۶۰، گرگور مندل تئوری وراثت را براساس آزمایش‌هایش روی نخودفرنگی‌ها شکل داد که بیان می‌کرد والدین ژن‌های مجزایی را به فرزندان انتقال می‌دهند.

○ **قانون تفکیک** بیان می‌کند که ژن‌ها شکل‌های مختلفی به نام الل دارند. در یک موجود دیپلوئید، دو الل یک ژن هنگام میوز و تشکیل گامت از هم جدا می‌شوند. هر اسپرم یا تخمک فقط یک الل از هر جفت را حمل می‌کند. این قانون نسبت ۳:۱ فنوتیپ‌های F_2 را وقتی که مونوهایبریدها خودلقاحی می‌کنند توضیح می‌دهد. هر موجود زنده یک الل از هر والد خود به ارث می‌برد. در هتروزیگوت‌ها دو الل متفاوتند و بیان یکی (الل غالب) اثر فنوتیپی دیگری (الل مغلوب) را می‌پوشاند. هوموزیگوس‌ها الل‌های یکسانی برای یک ژن خاص دارند.

○ **قانون جورشدن مستقل** بیان می‌کند که هر جفت الل (برای یک ژن) مستقل از جفت الل‌های ژن‌های دیگر، به درون گامت‌ها توزیع می‌شوند. در یک آمیزش بین دی‌هایبریدها (افراد هتروزیگوس برای دو ژن)، زاده‌ها چهار فنوتیپ با نسبت ۹:۳:۳:۱ دارند.

؟ زمانی که مندل گیاهان نخودفرنگی با رنگ گل ارغوانی و سفید خالص را با یکدیگر آمیزش داد، صفت گل سفید در نسل F_1 محو شد، اما در نسل F_2 دوباره ظاهر شد. با استفاده از اصطلاحات ژنتیکی توضیح دهید که چرا این اتفاق رخ داد.

۱۴-۲ وراثت مندلی تابع قوانین احتمالات است

○ **قانون ضرب** بیان می‌کند که احتمال رخ دادن همزمان دو یا چند رویداد برابر با حاصل ضرب احتمال رخ دادن رویدادهای مستقل در یکدیگر است. **قانون جمع** بیان می‌کند که احتمال رخ دادن رویدادی که در دو یا تعداد بیشتری از حالات مستقل اتفاق می‌افتد برابر با مجموع این احتمالات است.

○ با استفاده از قوانین احتمالات می‌توان مسایل ژنتیکی پیچیده را حل کرد. آمیزش دی‌هایبریدی یا چندصفتی برابر با دو یا تعداد بیشتری آمیزش مونوهایبریدی است که در یک زمان رخ دهند. در محاسبه احتمال ژنوتیپ‌های مختلف فرزندان در چنین آمیزش‌هایی، احتمال هر جفت جداگانه حساب می‌شود و سپس این احتمالات در هم ضرب می‌شوند.

ترتیب کنید. جدول پانت سمت راست شکل ۸-۱۴ را به صورت دو جدول پانت مونوهایبرید کوچک ترسیم کنید، برای هر ژن یک جدول و زیر هر جدول کسر هر فنوتیپ ماصله را بنویسید. با استفاده از قانون ضرب، کسر کلی هر فنوتیپ دی‌هایبرید احتمالی را محاسبه کنید. نسبت فنوتیپی چقدر است؟

۱۴-۳

○ **الگوهای وراثتی**، اغلب پیچیده‌تر از آن هستند که توسط ژنتیک ساده مندلی قابل پیش‌بینی باشند

مثال	تعریف	رابطه بین الل‌های یک ژن
	فنوتیپ هتروزیگوس مشابه با هوموزیگوس غالب است	غالبیت کامل یک الل
	فنوتیپ هتروزیگوس جبری بین فنوتیپ هر دو هوموزیگوس است	غالبیت ناقص هر دو الل
	در هتروزیگوت‌ها، هر دو فنوتیپ بیان می‌شوند	هم‌نوازی
	در تمام جمعیت بعضی ژن‌ها بیشتر از دو الل دارند	چندالل
	یک ژن قادر است چند صفت فونوسی را تحت تأثیر قرار دهد	بیماری سلول داسی

○ گسترش ژنتیک مندلی برای دو یا چند ژن:

مثال	تعریف	رابطه بین دو یا چند ژن
	یک ژن، بیان دیگری را تحت تأثیر قرار می‌دهد	ایپستازی
	یک صفت فونوسی واحد، با دو یا چند ژن کنترل می‌شود	وراثت چندژنی

نکاتی برای حل سوالات ژنتیک

۱- برای ال‌ها علائم اختصاری بنویسید. وقتی از یک حرف استفاده می‌کنید، ال غالب را با حرف بزرگ و ال مغلوب را با حرف کوچک نمایش دهید.

۲- ژنوتیپ‌های احتمالی را که برای یک فنوتیپ امکان دارند بنویسید.
a. اگر فنوتیپ مربوط به حالت غالب است (برای مثال گل‌های ارغوانی)، ژنوتیپ می‌تواند هوموزیگوس غالب یا هتروزیگوس باشد (PP یا Pp در این مثال).

b. اگر فنوتیپ مربوط به حالت مغلوب باشد، ژنوتیپ باید هوموزیگوس مغلوب باشد (برای مثال pp).

c. اگر سؤال از کلمه «خالص» استفاده کند ژنوتیپ هوموزیگوس است.

۳- تعیین کنید سؤال چه می‌خواهد. اگر سؤال، آمیزش را مورد سؤال قرار داده است، آن را به صورت ژنوتیپ \times ژنوتیپ بنویسید و از ال‌هایی که مدنظر دارید استفاده کنید.

۴- برای به دست آوردن نتیجه یک آمیزش از مربع پانت استفاده کنید.

a. گامت‌های یک والد را در بالا و گامت‌های والد دیگر را در سمت چپ قرار دهید. برای تعیین ال‌های هر گامت از یک روش سیستماتیک برای فهرست کردن تمام احتمالات استفاده کنید (به یاد داشته باشید هر گامت یک ال از هر ژن دارد). توجه کنید که 2^n نوع گامت می‌تواند وجود داشته باشد که n تعداد لوکوس‌های ژنی هتروزیگوس است. برای مثال فردی با ژنوتیپ $AaBbCc$ می‌تواند $2^3 = 8$ نوع گامت تولید کند. ژنوتیپ گامت‌ها را در دایره‌هایی بالای ستون‌ها و در سمت چپ ردیف‌ها بنویسید.

b. داخل مربع پانت را به صورتی که هر اسپرم احتمالی با هر تخمک احتمالی لقاح انجام دهد پر کنید و تمام فرزندان ممکن را مشخص نمایید. در آمیزش $AaBbCc \times AaBbCc$ مربع پانت ۸ ردیف و ۸ ستون خواهد داشت. بنابراین ۶۴ فرزند متفاوت می‌توانند ایجاد شوند. شما ژنوتیپ هر کدام و بنابراین فنوتیپ آنها را خواهید دانست. تعداد ژنوتیپ‌ها و فنوتیپ‌ها را بشمارید تا نسبت ژنوتیپی و فنوتیپی را به دست آورید.

۵- اگر مربع پانت خیلی بزرگ باشد شما می‌توانید از قوانین احتمالات استفاده کنید (برای مثال سؤال ۷ ژنتیک را ببینید). می‌توانید هر ژن را جداگانه در نظر بگیرید.

۶- اگر سؤال نسبت فنوتیپی فرزندان را ارائه می‌دهد ولی ژنوتیپ والدین را در آن آمیزش فرضی مشخص نمی‌کند، فنوتیپ‌ها به شما کمک می‌کنند تا ژنوتیپ نامعلوم والدین را استخراج کنید.

a. برای مثال اگر $\frac{1}{4}$ فرزندان، فنوتیپ مغلوب و $\frac{1}{4}$ آنها دارای فنوتیپ غالبند، شما خواهید دانست که آمیزش بین هتروزیگوت و هوموزیگوس مغلوب بوده است.

b. اگر نسبت ۳ به ۱ باشد، آمیزش بین دو هتروزیگوت است.

○ بیان یک ژنوتیپ می‌تواند تحت اثر محیط قرار بگیرد. طیف فنوتیپی یک ژنوتیپ خاص، گستره واکنش آن نامیده می‌شود. صفات چندژنی نیز که تحت تأثیر محیط قرار می‌گیرند صفات چندعاملی نامیده می‌شوند.

○ فنوتیپ کلی یک موجود، شامل شکل ظاهری، آناتومی داخلی، فیزیولوژی، و رفتار، ژنوتیپ کلی و تاریخچه محیطی خاص‌اش را منعکس می‌کند. حتی در الگوهای وراثتی پیچیده‌تر، اصول تفکیک و جورشدن مستقل مندل همچنان به کار می‌روند.

الگوی توارث ال‌های گروه خونی ABO، کدامیک از موارد زیر را نشان می‌دهند: غالبیت کامل، غالبیت ناقص، هم‌توانی، پند الی، پلی‌وتروپی، اپی‌ستازی و / یا وراثت چندژنی؟ برای هر یک از پاسخ‌هایتان، پت‌ونگی توارث را توضیح دهید.



ع-۱۴ بسیاری از صفات انسان از الگوهای وراثتی مندل پیروی می‌کنند

○ از تجزیه و تحلیل شجره‌نامه خانوادگی برای حدس زدن ژنوتیپ‌های محتمل افراد و پیش‌بینی ژنوتیپ‌های فرزندان استفاده می‌شود. پیش‌بینی‌ها، احتمالات آماری هستند و قطعی نمی‌باشند.

○ بسیاری از اختلالات ژنتیکی به صورت صفات مغلوب به ارث می‌رسند. بیشتر بیماران (هوموزیگوس مغلوب)، فرزندان ناقل‌هایی هتروزیگوس با فنوتیپ طبیعی هستند.

○ ال‌های کشنده غالب، اگر فرد قبل از رسیدن به سن تولیدمثل فوت کند، از جمعیت حذف می‌شوند. ال‌های غالب غیرکشنده و آنهایی که کشنده‌اند ولی نسبتاً دیر بروز می‌یابند با الگوی مندلی به ارث می‌رسند.

○ بسیاری از بیماری‌های انسانی، چندعاملی هستند یعنی هر دو جزء ژنتیکی و محیطی را دارند و از الگوهای ساده وراثت مندلی پیروی نمی‌کنند.

○ با استفاده از سابقه خانوادگی، مشاوران ژنتیک به زوجین کمک می‌کنند تا احتمال اینکه فرزندان با بیماری ژنتیکی به دنیا بیاید را بررسی کنند. آمنیوسنتز و نمونه‌گیری از پرزهای کوریونی مشخص می‌کنند که یک بیماری ژنتیکی مورد شک در جنین وجود دارد یا نه. بقیه تست‌های ژنتیکی بعد از تولد انجام می‌شوند.

یک زوج هر دو می‌دانند که ناقل سیستیک فایبروزیس هستند. هیچ‌یک از سه فرزند آنها دارای سیستیک فایبروزیس نیستند، اما ممکن است ناقل باشند. آنها مایلند فرزند چهارمی داشته باشند، اما نگران این موضوع هستند که فرزند چهارم به احتمال زیاد دارای این بیماری باشد، زیرا سه فرزند اول بیمار نیستند. شما به این زوج چه می‌گویید؟ اگر آزمایش‌های ژنتیکی نشان می‌داد که سه فرزند اول ناقل هستند، آیا مقدار بیشتری از شک آنها برطرف می‌شود؟



۲- **رسم کنید.** دو گیاه نخودفرنگی که برای صفات رنگ غلاف و شکل غلاف هتروزیگوس اند، آمیزش داده شده اند. یک مربع پانت برای تعیین نسبت فنوتیپی فرزندان رسم کنید.

۳- در بعضی گیاهان، وقتی گیاهی خالص با گل های قرمز با گیاهی با گل های سفید آمیزش داده می شود فقط گل های صورتی ایجاد می شوند:



(صورتی) (سفید) (قرمز)

اگر موقعیت گل مانند نخودفرنگی ها به ارث برسد، نسبت ژنوتیپی و فنوتیپی در نسل F_1 در آمیزش زیر چگونه است؟

سفید - انتهایی \times قرمز - جانبی (خالص)

نسبت ها در نسل F_2 چگونه خواهند بود؟

۴- مردی با گروه خونی A با زنی با گروه خونی B ازدواج می کند. فرزند آنها دارای گروه خونی O است. ژنوتیپ این سه نفر چیست؟ برای فرزندان بعدی این ازدواج، چه فنوتیپی با چه فراوانی انتظار دارید؟

۵- مردی دارای شش انگشت در هر دست و شش انگشت در هر پا است. همسر و دختر آنها تعداد انگشت طبیعی دارد. به یاد داشته باشید که انگشتان اضافی یک صفت غالب است. انتظار می رود چه کسری از فرزندان این زوج دارای انگشتان اضافی باشند؟

۶- **رسم کنید.** گیاه نخودفرنگی هتروزیگوس برای غلاف متورم (Ii) با گیاه هوموزیگوس برای غلاف چروکیده (ii) آمیزش داده می شود. جدول پانت این آمیزش را رسم کنید. فرض کنید که گرده متعلق به گیاه ii باشد.

۷- موقعیت گل، طول ساقه، و شکل دانه، سه صفتی هستند که مندل مطالعه کرد؛ که هر کدام با یک ژن دارای الل های غالب و مغلوب، مستقل از هم کنترل می شوند.

مغلوب	غالب	صفت
(a) انتهایی	(A) جانبی	موقعیت گل
(t) کوتاه	(T) بلند	طول ساقه
(r) چروکیده	(R) گرد	شکل دانه

اگر گیاهی که برای هر سه صفت هتروزیگوس است خودلقاحی کند، انتظار دارید چه نسبتی از فرزندان مانند زیر باشند؟

a. هوموزیگوس برای هر سه حالت غالب

b. هوموزیگوس برای هر سه حالت مغلوب

c. هتروزیگوس برای هر سه صفت

d. هوموزیگوس برای گل جانبی و بلند، هتروزیگوس برای شکل دانه

۸- یک خوک سیاه با یک خوک آلبینو آمیزش می کند و ۱۲ بچه تولید می شود. وقتی خوک زال با خوک سیاه بعدی آمیزش می کند، ۷ خوک سیاه و ۵ خوک زال ایجاد می شوند. بهترین توضیح برای این وضعیت ژنتیکی چیست؟ ژنوتیپ والدین، گامت ها و فرزندان را بنویسید.

c. اگر دو ژن دخالت دارند و شما نسبت ۹:۳:۱ را در زاده ها دارید خواهید فهمید که هر دو والد برای هر دو ژن هتروزیگوس بوده اند. دقت کنید که تعداد گزارش شده دقیقاً برابر با نسبت های احتمالی نیستند. برای مثال اگر ۱۳ فرزند با حالت غالب و ۱۱ فرزند با حالت مغلوب وجود داشته باشند نسبت را یک غالب به یک مغلوب در نظر بگیرید.

۷- برای سوالات دودمانه از شکل ۱۵-۱۴ و نکات زیر استفاده کنید تا تعیین کنید که چه نوع صفتی دخیل است.

a. اگر والدین بدون یک صفت معین، فرزندی با آن صفت داشتند، صفت باید مغلوب باشد و هر دو والد ناقل آن صفت هستند.

b. اگر صفت در تمام نسل ها دیده می شود به احتمال قوی غالب است.

c. اگر هر دو والد صفتی را دارند، برای آنکه صفت، مغلوب باشد، تمام فرزندان باید آن صفت را نشان دهند.

d. برای تعیین ژنوتیپ یک فرد مشخص در یک شجره نامه، اول ژنوتیپ های همه افراد خانواده را تا جایی که می توانید تعیین کنید. حتی اگر بعضی از ژنوتیپ ها ناکامل هستند مواردی را که می دانید بنویسید. برای مثال، اگر فردی فنوتیپ غالب دارد ژنوتیپ باید AA یا Aa باشد، می توانید آن را به صورت A بنویسید. احتمالات مختلف را امتحان کنید تا ببینید با کدام یک از نتایج مطابقت دارند. از قوانین احتمالات استفاده کنید تا احتمال اینکه هر ژنوتیپ ممکن، ژنوتیپ درست باشد را محاسبه کنید.

خود را بیازمایید

۱- هر اصطلاح را در سمت چپ به توضیح سمت راست وصل کنید.

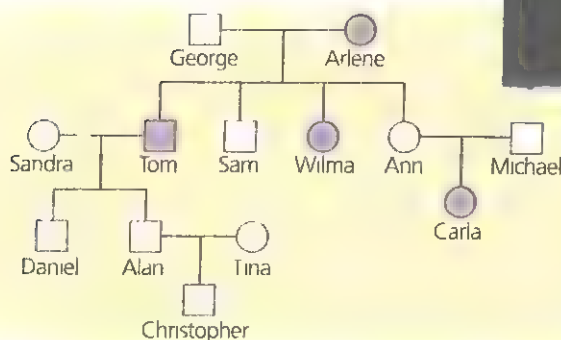
توضیح	اصطلاح
a. تأثیری روی فنوتیپ در یک هتروزیگوت ندارد	ژن
b. نوعی از یک صفت	الل
c. دارای دو الل مشابه برای یک ژن	صفت
d. آمیزشی بین افراد هتروزیگوس برای یک صفت منفرد	حالت
e. یک نسخه جایگزین از یک ژن	الل غالب
f. دارای دو الل مختلف برای یک ژن	الل مغلوب
g. یک ویژگی وراثتی که در بین افراد متفاوت است	ژنوتیپ
h. ظاهر یا صفات قابل رؤیت یک موجود	فنوتیپ
i. آمیزش بین فردی با ژنوتیپ نامعلوم و یک فرد هوموزیگوس مغلوب	هتروزیگوس
j. ژنوتیپ را در یک هتروزیگوت مشخص می کند	هوموزیگوس
k. ساختار ژنتیکی یک فرد	آمیزش آزمون
l. یک واحد وراثتی که یک صفت را تعیین می کند و می تواند به اشکال مختلف وجود داشته باشد	آزمون مونوهیبریدی

۱۵- تصور کنید که یک بیماری ارثی مغلوب که به تازگی کشف شده است، تنها در افراد دارای گروه خونی O بیان می‌شود، اگر چه این بیماری و گروه خونی به طور مستقل به ارث می‌رسند. مردی سالم با گروه خونی A و زنی سالم با گروه خونی B، قبلاً فرزندی با این بیماری داشته‌اند. در حال حاضر این زن برای بار دوم باردار است، چقدر احتمال دارد فرزند دوم نیز بیمار باشد؟ فرض کنید که این دو والد برای زن مسبب این بیماری هتروزیگوس هستند.

۱۶- در ببرها یک الل مغلوب باعث فقدان خز رنگدانه‌دار (یک ببر سفید) و لوچی چشم می‌شود. اگر دو بربری که از نظر فنوتیپی سالم هستند و در این لوکوس هتروزیگوس می‌باشند، با یکدیگر آمیزش داده شوند، چند درصد از فرزندان آنها لوچی خواهند داشت؟ چند درصد از ببرهای لوچی، سفید خواهند بود؟

۱۷- در گیاهان ذرت، الل غالب I رنگ دانه را مهار می‌کند، در حالی که الل مغلوب i در صورت هوموزیگوس بودن، باعث رنگی شدن می‌شود. در یک لوکوس دیگر، الل غالب P موجب رنگ ارغوانی دانه می‌شود، در حالی که ژنوتیپ مغلوب هوموزیگوس pp دانه‌های قرمز را به وجود می‌آورد. اگر گیاهان هتروزیگوس در هر دو لوکوس، با یکدیگر آمیزش داده شوند، نسبت فنوتیپی فرزندان چه خواهد بود؟

۱۸- شجره‌نامهٔ پایین، وراثت آلکاپتونوریا (یک اختلال بیوشیمیایی) را دنبال می‌کند. افراد مبتلا با دایره‌ها و مربع‌های رنگی نشان داده شده‌اند که قادر به متابولیسم کردن ماده‌ای به نام آلکاپتون نیستند، که این امر باعث رنگی شدن ادرار و بافت‌های بدن می‌شود. آلکاپتونوریا توسط یک الل غالب ایجاد می‌شود، یا توسط یک الل مغلوب؟ ژنوتیپ افرادی که می‌توانید ژنوتیپ‌شان را استنتاج کنید را بنویسید. سایر افراد احتمالاً دارای چه ژنوتیپی هستند؟



۱۹- تصور کنید که شما یک مشاور ژنتیک هستید و زوجی که تصمیم دارند بچه‌دار شوند، برای مشاوره نزد شما می‌آیند. چارلز قبلاً یک بار ازدواج کرده و او و همسر اولش فرزند مبتلا به سیستیک فیبروزیس داشتند. برادر همسر فعلی‌اش، الاین (Elain)، به علت سیستیک فیبروزیس فوت کرد. چقدر احتمال دارد که بچهٔ چارلز و الاین مبتلا به سیستیک

۹- در یک نوع گیاه، حالت یک‌غلافی (P) به حالت سه‌غلافی (p) و برگ معمولی (L) به برگ چروکیده (l) غالب می‌باشد. هر دو صفت به صورت مستقل انتقال می‌یابند. ژنوتیپ والدین را برای آمیزش‌هایی که فرزندان زیر را تولید می‌نمایند مشخص کنید.

- ۳۱۸ تک غلافی و برگ معمولی - ۹۸ تک غلافی و برگ چروکیده
 - ۳۲۳ تک غلافی و برگ معمولی - ۱۰۶ سه غلافی و برگ چروکیده
 - ۴۰۱ تک غلافی و برگ معمولی
 - ۱۵۰ تک غلافی و برگ معمولی - ۱۴۷ تک غلافی و برگ چروکیده
 - ۵۱ سه غلافی و برگ معمولی - ۴۸ سه غلافی و برگ چروکیده
 - ۲۲۳ تک‌غلافی و برگ معمولی - ۷۲ تک‌غلافی و برگ چروکیده
 - ۷۶ سه غلافی و برگ معمولی - ۲۷ سه غلافی و برگ چروکیده
- ۱۰- فنیل کتونوریا (PKU) یک بیماری وراثتی است که با یک الل مغلوب ایجاد می‌شود. اگر زنی و شوهرش که هر دو ناقل‌اند سه فرزند داشته باشند، احتمال هریک از موارد زیر چقدر است؟

- هر سه فرزند فنوتیپ عادی داشته باشند.
- یکی از فرزندان یا بیشتر، بیماری را داشته باشند.
- هر سه فرزند بیمار باشند.
- حداقل یکی از فرزندان فنوتیپ عادی یا سالم داشته باشد.

۱۱- ژنوتیپ افراد F_1 در یک آمیزش تتراهیبریدی $AaBbCcDd$ است. باتوجه به وراثت مستقل این ۴ ژن، احتمال اینکه افراد نسل F_2 ژنوتیپ‌های زیر را داشته باشند چقدر است؟

- | | | | |
|------------|---|------------|---|
| $AaBbCcDd$ | b | $aabbccdd$ | a |
| $AaBBccDd$ | d | $AABBCCDD$ | c |
| | | $AaBBCCdd$ | e |

۱۲- احتمال اینکه هر جفت والد زیر، فرزند مشخص شده را داشته باشند چه قدر است؟

- | | |
|---|---|
| $AABBCC \times aabbcc \rightarrow AaBbCc$ | a |
| $AABbCc \times AaBbCc \rightarrow AAbbCC$ | b |
| $AaBbCc \times AaBbCc \rightarrow AaBbCc$ | c |
| $aaBbCC \times AABbcc \rightarrow AaBbCc$ | d |

۱۳- کارن و استیو هر دو خواهر یا برادری با بیماری کم‌خونی داسی شکل دارند، ولی هیچ کدام و هیچ یک از والدین‌شان بیمار نیستند. احتمال اینکه این زوج فرزندی با بیماری کم‌خونی داسی شکل داشته باشند چقدر است؟

۱۴- در سال ۱۹۸۱، یک خانواده در کالیفرنیا یک گربهٔ سیاه و لگرد را نزد خود بردند که گوش‌های گرد و غیر معمولی داشت که به سمت عقب پیچ خورده بودند. صدها نسل از آن گربه تا کنون به دنیا آمده‌اند و گربه‌بازها امید دارند این گربه را پرورش داده و یک نژاد نمایشی به وجود آورند. فرض کنید که شما صاحب اولین گربهٔ دارای گوش‌های پیچ‌خورده بودید و می‌خواستید یک نژاد خالص را پرورش دهید. چطور مطمئن می‌شدید که الل پیچ‌خوردگی غالب است یا مغلوب؟ چگونه گربه‌های خالص با گوش‌های پیچ‌خورده را به وجود می‌آوردید؟ چگونه می‌توانید مطمئن شوید که آنها نژاد خالص هستند؟

(a) تمامی ژنوتیپ‌های ممکن گیاه اسرارآمیز شما کدامند؟

(b) آمیزشی را شرح دهید که برای تعیین دقیق ژنوتیپ گیاه اسرارآمیزتان در باغ انجام می‌دهید.

(c) مادامی که منتظر نتایج آمیزشتان هستید، شما ژنوتیپ‌های ممکن در قسمت a را پیش‌بینی می‌کنید. چگونه این کار را انجام می‌دهید؟ چرا این امر «انجام یک آمیزش» گفته نمی‌شود؟

(d) توضیح دهید چگونه نتایج آمیزش شما و پیش‌بینی شما، به شما کمک خواهد کرد تا ژنوتیپ گیاه اسرارآمیز خود را به دست آورید.

۲۳ - علم، فناوری و جامعه

تصور کنید که یکی از والدین شما دارای بیماری هانتینگتون است. چقدر احتمال دارد که شما نیز روزی به این بیماری مبتلا شوید؟ درمانی برای هانتینگتون وجود ندارد. آیا شما مایلید که برای ال هانتینگتون آزمایش شوید؟ چرا بله چرا خیر؟

۲۴ - دربارهٔ موضوع مطرح شده در زیر توضیح دهید

اساس ژنتیکی حیات. ادامهٔ حیات به اطلاعات وراثتی به شکل DNA بستگی دارد. در یک متن کوتاه (۱۰۰ تا ۱۵۰ لغت) توضیح دهید چگونه انتقال ژن‌ها از والدین به فرزندان، به صورت ال‌های خاص، جاودان‌سازی صفات والدین در فرزندان و همچنین تنوع ژنتیکی در بین فرزندان را تأمین می‌کند. در توضیحات خود اصطلاحات ژنتیکی را به کار ببرید.

فایبروزیس باشد؟ (چارلز، الاین و والدین آنها، هیچ‌کدام سیستمیک فایبروزیس ندارند.)

۲۰- در موش‌ها موی سیاه (B) بر موی سفید (b) غالب است. در یک لوکوس متفاوت دیگر، ال غالب (A) نوار زردرنگی را درست در زیر نوک هر مو، در موش با موی سیاه ایجاد می‌کند. این امر موجب ظاهری بور به نام agouti می‌شود. بیان ال مغلوب (a) موجب رنگ یکپارچه پوشش می‌شود. اگر موش‌های هتروزیگوس برای هر دو لوکوس، با یکدیگر آمیزش کنند، نسبت فنوتیپی مورد انتظار در فرزندان آنها چه خواهد بود؟

۲۱- ارتباط تکاملی

در طول نیم‌قرن گذشته، در ایالات متحده و سایر کشورهای پیشرفته، مردم تمایل دارند در سنین بالاتری، نسبت به والدین و پدر بزرگ و مادر بزرگ‌هایشان، ازدواج کرده و خانواده‌دار شوند. این تمایل ممکن است چه تأثیری بر روی بروز (فراوانی) ال‌های غالب کشندهٔ دیررس، در جمعیت داشته باشد؟

۲۲- تحقیق علمی

شما یک گیاه نخودفرنگی اسرارآمیز با ساقه‌های طویل و گل‌های جانبی در دست دارید و از شما خواسته می‌شود تا در حداکثر سرعت ژنوتیپ آن را تعیین کنید. شما می‌دانید که ال ساقه‌های بلند (T) به ساقه‌های کوتاه (t) غالب است و ال گل‌های جانبی (A) به گل‌های انتهایی (a) غالب می‌باشد.

اساس کروموزومی وراثت



◀ شکل ۱-۱۵ عوامل وراثتی مندلی در کجای سلول جای گرفته‌اند؟

مفاهیم کلیدی

- ۱-۱۵ اساس فیزیکی وراثت مندلی بر مبنای رفتار کروموزوم‌هاست
- ۲-۱۵ ژن‌های وابسته به جنس، الگوی وراثتی منحصر به فردی دارند
- ۳-۱۵ ژن‌های پیوسته تمایل دارند با هم به ارث برسند زیرا آنها نزدیک به هم و بر روی یک کروموزوم واقع شده‌اند
- ۴-۱۵ تغییر در تعداد یا ساختار کروموزوم‌ها موجب برخی اختلالات ژنتیکی می‌شود
- ۵-۱۵ برخی از الگوهای وراثتی مغایر با وراثت استاندارد مندلی هستند

نگاه کلی

ژن‌ها بر روی کروموزوم‌ها قرار دارند

زمانی که در سال ۱۸۶۰، گرگور مندلی وجود «عوامل وراثتی» را مطرح کرد، این عوامل صرفاً یک تصور کلی بودند. در آن زمان، ساختار سلولی که این واحدهای فرضی را در خود جای دهد، شناخته نشده بود. حتی پس از اینکه کروموزوم‌ها برای اولین بار مشاهده شدند نیز بسیاری از زیست‌شناسان در مورد قوانین مندلی (تفکیک و جور شدن مستقل) شک داشتند، تا زمانی که شواهد کافی فراهم شد که اصول وراثت مندلی، بر مبنای رفتار کروموزوم‌ها است. امروزه ما می‌دانیم که ژن‌ها (عوامل وراثتی) گرگور مندلی بر روی کروموزوم‌ها قرار دارند. ما می‌توانیم از طریق نشان‌دار کردن کروموزوم‌ها توسط یک ماده رنگی فلوئورسنت که مکان ژن مورد نظر ما را مشخص می‌کند، به بررسی لوکوس‌های ژنی بپردازیم. برای مثال، نقطه‌های زرد رنگ در شکل ۱-۱۵، مکان یک ژن خاص را در یک جفت کروموزوم همتای انسان نشان می‌دهند. در این فصل که

در تکمیل دو فصل گذشته آورده شده است، ما به بررسی اساس کروموزومی انتقال ژن‌ها از والدین به فرزندان و همچنین چند استثنای مهم می‌پردازیم.

۱-۱۵ اساس فیزیکی وراثت مندلی بر مبنای رفتار کروموزوم‌هاست

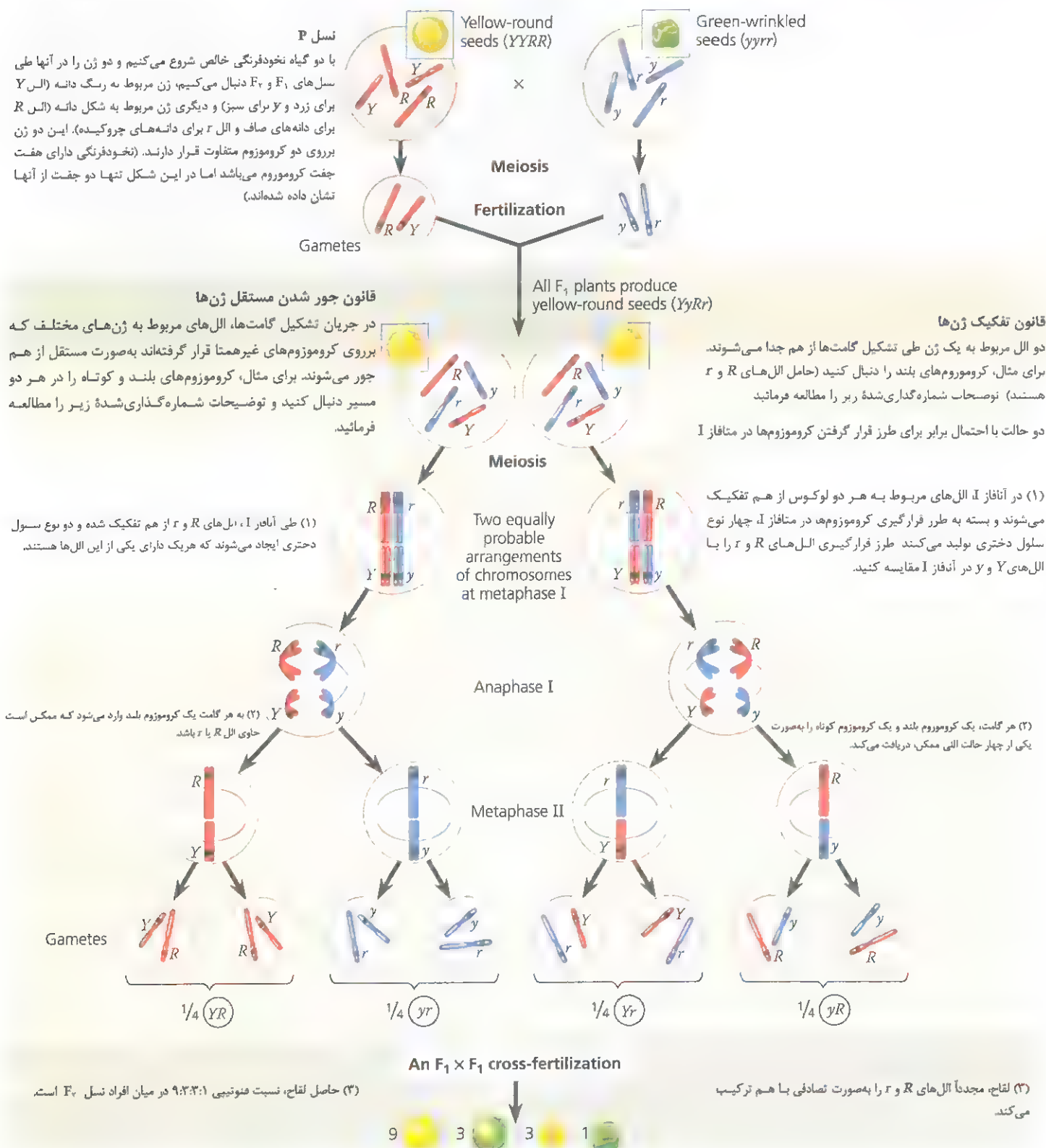
سلول‌شناس‌ها توانستند با استفاده از تکنیک‌های میکروسکوپی در سال ۱۸۷۵، مراحل تقسیم میتوز و در دهه ۱۸۹۰ مراحل تقسیم میوز را شناسایی می‌کنند. زیست‌شناسان متوجه شباهت‌هایی بین رفتار کروموزوم‌ها و «عوامل وراثتی» مندلی در طول چرخه زندگی جنسی شدند و این امر موجب شد تا سلول‌شناسی و ژنتیک به یک نقطه مشترک برسند: هم کروموزوم‌ها و هم ژن‌ها در سلول‌های دیپلوئید به صورت جفت وجود دارند؛ کروموزوم‌های همتا در طی میوز از هم جدا شده و ال‌ها تفکیک می‌شوند؛ و با عمل لقاح، دوباره کروموزوم‌ها و ژن‌ها جفت می‌شوند. در حدود سال ۱۹۰۲، والتر ساتن^۱، تئودور بووری^۲ و چند دانشمند دیگر به طور مستقل، به این شباهت‌ها پی بردند و نظریه کروموزومی وراثت^۳ شروع به شکل‌گیری کرد. برطبق این نظریه، ژن‌های مندلی هریک دارای لوکوسی خاص بر روی یک کروموزوم بوده و این کروموزوم‌ها هستند که متحمل تفکیک و جور شدن مستقل می‌شوند.

شکل ۲-۱۵ نشان می‌دهد که رفتار کروموزوم‌های همتا طی میوز، می‌تواند جدا شدن ال‌های هر لوکوس ژنتیکی را به گامت‌های

1- Walter S. Sutton

2- Theodor Boveri

3- Chromosome theory of inheritance



شکل ۲ ۱۵ اساس کروموزومی قوانین مندل. در این شکل، نتایج حاصل از آمیزش دی‌هیبریدی مندل (به شکل ۸-۱۴ مراجعه کنید) را با رفتار کروموزوم‌ها طی میوز مرتبط کرده‌ایم (به شکل ۸-۱۳ مراجعه کنید). آرایش کروموزوم‌ها در متافاز I میوز و حرکت آنها طی آنافاز I، تفکیک و جور شدن مستقل ال‌های رنگ و شکل دانه را توجیه می‌کند. هر سلولی از گیاهان نسل F_1 که میوز انجام دهد، ۲ نوع گامت تولید می‌کند. روی هم رفته، گیاهان F_1 تعداد برابری از چهار نوع گامت را تولید می‌کنند، زیرا دو آرایش متفاوت کروموزوم‌ها در متافاز I، احتمال برابری دارند.

اگر شما یک گیاه F_1 را با گیاهی آمیزش می‌دادید که برای هر دو ژن هوموزیگوس مغلوب ($yyrr$) بود، نسبت فنوتیپی زاده‌ها، در مقایسه با نسبت ۹:۳:۳:۱ که در اینجا مشاهده می‌کنید، چه فرقی داشت؟

متفاوت تفسیر کند. این شکل همچنین نشان می‌دهد که رفتار کروموزوم‌های غیرهمتا می‌تواند چور شدن مستقل ال‌های دو یا چند ژن که بر روی کروموزوم‌های متفاوتی واقع شده‌اند را توضیح دهد. با بررسی دقیق این شکل، که همان آمیزش دی‌هیبریدی نخودفرنگی را دنبال می‌کند، شما می‌توانید ببینید که چگونه رفتار کروموزوم‌ها طی میوز در نسل F_1 و به دنبال آن لقاح تصادفی، منجر به نسبت فنوتیپی مشاهده‌شده توسط مندل می‌شود.

شواهد تجربی مورگان: تحقیق علمی

اولین مدرک محکم در مورد ارتباط یک ژن خاص با یک کروموزوم خاص نتیجه کارهای توماس هانت مورگان^۱ بود. او یک جنین‌شناس تجربی در دانشگاه کلمبیا در اوایل قرن بیستم بود. با اینکه مورگان در ابتدا در مورد هر دو تئوری کروموزومی و مندلی تردید داشت، اما آزمایش‌های اولیه^۲ او، شواهد متقاعدکننده‌ای را مبنی بر این که کروموزوم‌ها در حقیقت مکان فاکتورهای وراثتی مندل هستند، ارائه داد.

جاندار منتخب (آزمایشگاهی) مورگان

در تاریخ زیست‌شناسی، این اتفاقات بارها رخ داده است که کشفیات بسیار مهم به‌خاطر شانس در انتخاب جاندار آزمایشگاهی رخ داده‌اند. مندل از نخودفرنگی استفاده کرد زیرا انواع مختلفی از آن در دسترس بود. مورگان برای کار خودش از یک گونه مگس سرکه استفاده کرد، دروزوفیلا ملانوگاستر^۲، نوعی مگس که معمولاً بی‌ضرر است و از قارچ‌های روئیده‌شده بر روی میوه‌ها تغذیه می‌کند. تعداد زاده‌های مگس‌های سرکه زیاد است به‌طوری‌که طی یک آمیزش صدها فرزند متولد می‌شوند و هر مگس طی دو هفته توانایی تولیدمثل پیدا می‌کند. این خصوصیات موجب شده‌اند تا این مگس موجودی مناسب برای تحقیقات ژنتیکی باشد. خیلی زود آزمایشگاه مورگان به‌نام «اتاق مگس‌ها» شهرت یافت.

یکی دیگر از مزیت‌های مگس‌های سرکه این است که تنها چهار جفت کروموزوم دارند که به‌راحتی قابل تفکیک هستند و توسط میکروسکوپ نوری می‌توان آنها را مشاهده کرد. سه جفت از این کروموزوم‌ها، اتوزوم و یک جفت از آنها جنسی‌اند. مگس سرکه ماده دارای یک جفت کروموزوم هم‌تای X است، در صورتی که مگس نر، تنها دارای یک کروموزوم X و یک کروموزوم Y است. برخلاف مندل که انواع مختلف نخود را در اختیار داشت،

احتمالاً مورگان نخستین کسی بود که به دنبال تنوع در این حشره عادی بود. پس از گذشت یک‌سال از پرورش مگس‌ها و جستجو برای انواع متفاوت، مورگان نتیجه زحمات خود را با پیدا کردن یک مگس نر که برخلاف حالت معمول (یعنی چشم قرمز) دارای چشم سفید بود، گرفت. به فنوتیپی که به‌صورت طبیعی برای یک صفت بیشترین فراوانی را در جمعیت دارد، مثل رنگ چشم قرمز در دروزوفیلا، نوع وحشی می‌گویند (شکل ۳-۱۵). به حالات مختلفی که ممکن است جایگزین نوع وحشی شوند، مثل رنگ چشم سفید در دروزوفیلا، فنوتیپ‌های جهش‌یافته^۳ می‌گویند زیرا مربوط به ال‌هایی هستند که حاصل تغییر و یا جهش در ال نوع وحشی می‌باشند.

مورگان و شاگردانش نوعی روش نشانه‌گذاری برای مشخص کردن ال‌ها در دروزوفیلا ابداع کردند که هنوز به‌شکل گسترده‌ای کاربرد دارد. ژن هر صفتی، علامت خود را از اولین جهش‌یافته‌ای (نوع غیروحشی) که یافت شد، دریافت می‌کند. بنابراین ال مربوط به چشم سفید در دروزوفیلا را با حرف W نشان می‌دهیم. بالانویس +، ال مربوط به حالت وحشی را مشخص می‌کند، مثلاً W^+ برای چشمان قرمز رنگ. در گذر سال‌ها، سیستم‌های مختلف نشانه‌گذاری ژن‌ها برای جانداران مختلف طراحی شده‌اند. برای مثال، در مورد انسان معمولاً تمامی حروف مربوط به ژن را به‌صورت بزرگ^۴ می‌نویسیم مثلاً HD برای ال بیماری هانتینگتون.



◀ شکل ۳-۱۵ اولین جهش‌یافته مورگان. نوع وحشی دروزوفیلا دارای چشمان قرمز رنگ است (سمت چپ). مورگان در میان مگس‌هایش یک مگس نر جهش‌یافته پیدا کرد که چشمانی سفید داشت (سمت راست). این گوناگونی به مورگان این امکان را داد که بتواند ژن مربوط به رنگ چشم را به یک کروموزوم خاص مربوط سازد (LMS).

3- Mutant phenotypes

4- Capital

1- Thomas Hunt Morgan

2- *Drosophila melanogaster*

ارتباط دادن رفتارِ ال‌های ژن با رفتارِ جفت کروموزوم‌ها

مورگان مگس نر خود را که دارای چشمانی سفید بود با یک مگس ماده چشم‌قرمز آمیزش داد. تمامی فرزندان نسل F_1 دارای چشمانی به رنگ قرمز بودند پس پیش‌بینی می‌شد که قرمزی چشم، ال غالب است. هنگامی که مورگان مگس‌های نسل F_1 را با هم آمیزش داد نسبت فنوتیپی کلاسیک ۳:۱ را در میان زاده‌های نسل F_2 مشاهده کرد. اما یک نتیجه غافلگیرانه نیز وجود داشت: چشم سفید تنها در میان مگس‌های نر مشاهده می‌شد. تمامی مگس‌های ماده نسل F_2 دارای چشمانی قرمز بودند، درحالی‌که نصف مگس‌های نر نسل F_2 ، دارای چشمانی قرمز و نصف دیگر، چشمانی سفید داشتند. بنابراین مورگان نتیجه گرفت که چشم سفیدرنگ به‌نوعی با جنسیت ارتباط دارد. (اگر ژن رنگ چشم با جنسیت مرتبط نبود آن‌گاه پیش‌بینی می‌شد که نصف مگس‌های چشم‌سفید، ماده و نصف دیگر، نر باشند).

مگس ماده دارای دو کروموزوم X است (XX)، درحالی‌که مگس نر، یک X و یک Y دارد (XY). ارتباط بین رنگ سفید چشم و نر بودن تمامی افرادی که این حالت را در نسل F_2 نشان دادند، مورگان را به این نتیجه رساند که ژن جهش‌یافته مربوط به رنگ سفید بر روی کروموزوم X واقع شده است و هیچ معادلی در کروموزوم Y ندارد. دلایل وی را می‌توان در شکل ۴-۱۵ مشاهده کرد. در جنس نر، یک نسخه از ال جهش‌یافته برای بروز حالت سفیدی رنگ در چشم کافی است زیرا فرد نر تنها یک کروموزوم X دارد و هیچ ال وحشی‌ای (w^+) وجود ندارد تا اثر ال مغلوب را از بین ببرد. از طرف دیگر، فرد ماده باید دارای دو ال جهش‌یافته باشد تا بتواند چشمانی سفید داشته باشد و این امر در ماده‌های نسل F_2 مورگان غیرممکن بود زیرا تمامی نرهای نسل F_1 دارای چشمانی قرمز بودند.

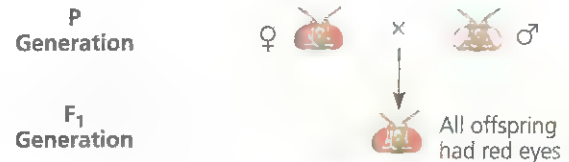
یافته‌های مورگان در مورد ارتباط یک صفت خاص با جنسیت فرد، از نظریه کروموزومی وراثت حمایت کرد: یعنی یک ژن خاص توسط یک کروموزوم خاص حمل می‌شود (در این مثال، ژن رنگ چشم توسط کروموزوم X). علاوه بر این، پژوهش‌های مورگان نشان داد که ژن‌هایی که بر روی کروموزوم‌های جنسی هستند، دارای الگوی وراثتی ویژه‌ای می‌باشند. در این مورد کمی جلوتر در همین فصل بحث خواهیم کرد. بسیاری از دانشجویان باهوش مورگان پی به اهمیت کارهای مورگان بردند و جذب اتاق مگس‌های وی شدند.

پژوهش

شکل ۴-۱۵

حاصل آمیزش مگس سرکه ماده وحشی با نر چشم‌سفید در نسل‌های F_1 و F_2 چگونه خواهد بود؟

آزمایش: مورگان، نوع وحشی مگس ماده (چشم‌قرمز) را با یک نر جهش‌یافته چشم‌سفید آمیزش داد. تمامی فرزندان نسل F_1 چشمانی قرمز داشتند.

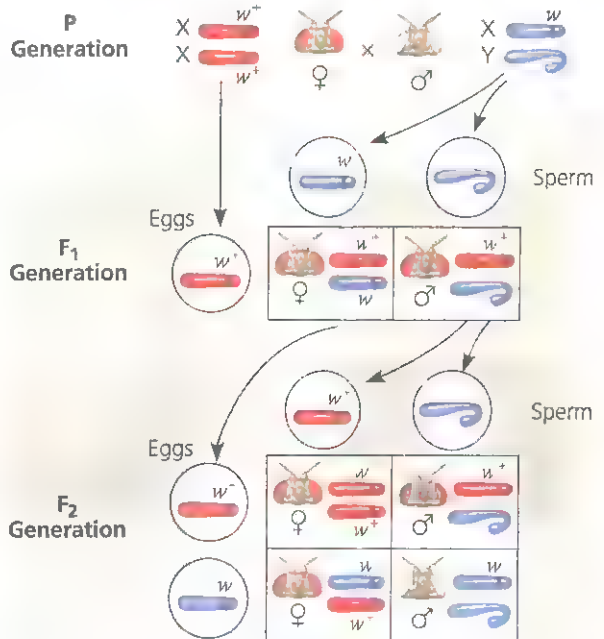


سپس مورگان نرها و ماده‌های حاصل از نسل F_1 را با هم آمیزش داد.

نتایج: در نسل F_2 ، نسبت مندلی ۳:۱ چشمان قرمز به چشمان سفید مشاهده شد. اما هیچ مگس ماده‌ای چشم سفید نداشت و نصف نرها، چشم‌سفید و نصف دیگر دارای چشم قرمز بودند.



نتیجه‌گیری: از آن‌جایی‌که تمامی فرزندان نسل F_1 دارای چشمانی قرمز بودند، ال سفید (w) می‌بایست نسبت به ال چشم قرمز (w^+) مغلوب باشد. از آن‌جایی‌که حالت مغلوب - چشمان سفید - تنها در نرهای نسل F_2 مشاهده شد، مورگان این فرضیه را مطرح کرد که ژن رنگ چشم بر روی کروموزوم X واقع شده و هیچ جایگاه معادلی برای این ژن بر روی کروموزوم Y وجود ندارد.



منبع:

T.H.Morgan, Sex-limited inheritance in *Drosophila*, Science 32: 120-122 (1910).

په می‌شد اگر فرض کنید که ژن رنگ چشم بر روی یک کروموزوم اتوزوم قرار دارد. فنوتیپ مگس‌های F_2 (شامل جنسیت) در این آمیزش فرضی را پیش‌بینی کنید. (راهنمایی: یک جدول پانت رسم کنید).

پرسش‌های مبحث ۱-۱۵

۱. کدامیک از قوانین مندل مربوط به وراثت الل‌های یک صفت است؟ کدام قانون دربارهٔ وراثت الل‌های مربوط به دو صفت در آمیزش دی‌هیبریدی است؟

۲. ارتباط دهید. شرح میوز در شکل ۸-۱۳ و دو قانون مندلی در مبحث ۱۴-۱ را مطالعه کنید. اساس فیزیکی هر یک از قوانین مندل چیست؟

۳. چه می‌شده اگر؟ یک دلیل پیشنهاد کنید که چرا حسستین مگس میوه جهش‌یافته‌ای که مورگان مشاهده کرد دارای یک ژن جهش‌یافته بر روی کروموزوم جنسی بود

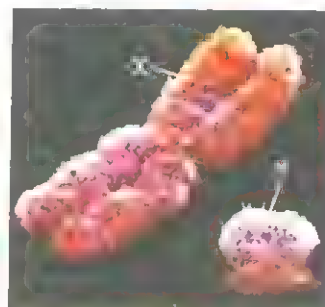
برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید

۱۵-۲ ژن‌های وابسته به جنس، الگوی وراثتی منحصر به فردی دارند

همان‌طور که پیش‌تر آموختید، کشف مورگان در مورد صفت سفیدی چشم که مرتبط با جنسیت مگس‌ها بود، نکتهٔ کلیدی در پیشرفت نظریهٔ کروموزومی وراثت بود. از آنجایی که ماهیت کروموزوم‌های جنسی در یک فرد را می‌توان با مشاهدهٔ جنسیت مگس استنباط کرد، رفتار جفت کروموزوم‌های جنسی را می‌توان با رفتار دو الل ژن رنگ چشم ارتباط داد. در این قسمت به بررسی کروموزوم‌های جنسی با جزئیات بیشتری می‌پردازیم. با بررسی اساس کروموزومی تعیین جنسیت در انسان و تعداد دیگری از حیوانات بحث را آغاز می‌کنیم.

اساس کروموزومی جنسیت

مرد یا زن بودن یکی از بارزترین صفات فنوتیپی است. با آنکه تفاوت‌های آناتومیکی و فیزیولوژیکی بین زن و مرد بسیار است، اساس کروموزومی تعیین جنسیت مطلبی ساده است. در انسان و سایر پستانداران، دو نوع کروموزوم جنسی وجود دارند که با حروف X و Y نشان داده می‌شوند.



◀ شکل ۵-۱۵ کروموزوم‌های جنسی انسان.

کروموزوم Y بسیار کوچک‌تر از X است (شکل ۵-۱۵). فردی که دو کروموزوم X (هرکدام را از یک والد) به ارث می‌برد، معمولاً فنوتیپ زن را بروز می‌دهد، و مرد حاصل تکوین زیگوتی است که دارای یک کروموزوم X و

یک کروموزوم Y است (شکل ۶a-۱۵). تنها قسمت‌های کوچکی از هر دو انتهای کروموزوم Y با قسمت‌های مشابه خود در کروموزوم X هم‌تا هستند. این نواحی هم‌تا، به کروموزوم‌های X و Y اجازه می‌دهند تا جفت شوند و در طی میوز، رفتاری مشابه کروموزوم‌های هم‌تا داشته باشند.

هم در بیضه‌ها و هم در تخمدان‌ها، دو کروموزوم جنسی طی میوز از هم تفکیک می‌شوند و هرکدام وارد یک گامت خواهند شد. هر تخمک دارای یک کروموزوم X است. درحالی‌که اسپرم‌ها دو دسته‌اند: نصف اسپرم‌های مرد حاوی کروموزوم X و نصف دیگر دارای کروموزوم Y هستند. می‌توان جنسیت هر فرزند را در همان لحظهٔ لقاح مشخص کرد: اگر اسپرم حاوی کروموزوم X باشد، زیگوت XX می‌شود و فرد ماده خواهد بود و اگر اسپرمی که تخمک را بارور می‌کند حاوی Y باشد، زیگوت XY و فرد نر خواهد بود (شکل ۶a-۱۵ را ببینید). بنابراین تعیین جنسیت، رویدادی تصادفی است - با احتمال پنجاه پنجاه. در کنار سیستم X-Y که مربوط به پستانداران می‌باشد، سه سیستم دیگر نیز در شکل d-۶b-۱۵ توضیح داده شده است.

در انسان‌ها، نشانه‌های آناتومی جنسیت، هنگامی که جنین حدود دو ماه سن دارد، شروع به پدیدار شدن می‌کند. تا قبل از این زمان، غدد جنسی در هر دو جنس مشابه هستند - یعنی می‌توانند به بیضه یا تخمدان تبدیل شوند. اینکه کدامیک از این حالات ایجاد شود وابسته به این است که کروموزوم Y وجود داشته باشد یا نه. در سال ۱۹۹۰، یک تیم تحقیقاتی انگلیسی موفق شدند ژنی را که موجب تکوین بیضه‌ها می‌شد را بر روی کروموزوم Y بیابند. آنها این ژن را SRY، یعنی ناحیهٔ تعیین‌کنندهٔ جنسیت در کروموزوم Y (sex-determining region of Y) نامیدند. در غیاب SRY، گنادها به تخمدان تکوین می‌یابند. ویژگی‌های بیوشیمیایی، فیزیولوژیکی و آناتومیکی که نرها را از ماده‌ها متمایز می‌سازند، پیچیده بوده و ژن‌های بسیاری در تکوین آنها نقش دارند. در حقیقت، SRY پروتئینی را رمز می‌کند که سایر ژن‌ها را تنظیم می‌نماید.

پژوهشگران کروموزوم Y انسانی را توالی‌یابی کرده‌اند و ۷۸ ژن را شناسایی نموده‌اند که حدود ۲۵ پروتئین را رمز می‌کنند (برخی ژن‌ها مضاعف شده‌اند). حدود نیمی از این ژن‌ها، تنها در بیضه‌ها بیان می‌شوند و برخی از آنها برای عملکرد طبیعی بیضه‌ها و تولید اسپرم‌های طبیعی لازمند. ژنی که روی یک کروموزوم جنسی قرار دارد، ژن وابسته به جنس نامیده می‌شود؛ ژن‌هایی که روی کروموزوم Y قرار دارند، ژن‌های وابسته به Y نامیده می‌شوند. در حقیقت، کروموزوم Y به شکل کامل و دست‌نخورده از پدر به تمامی

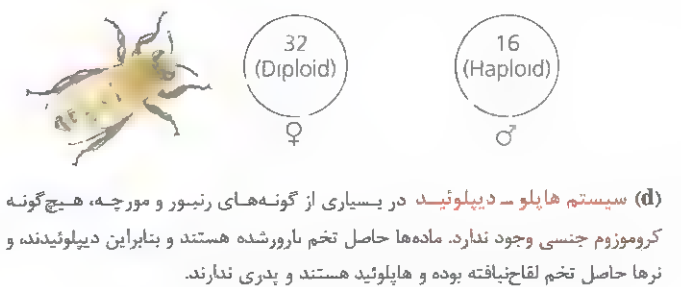
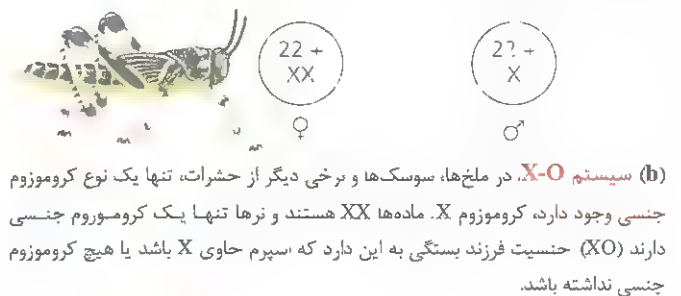
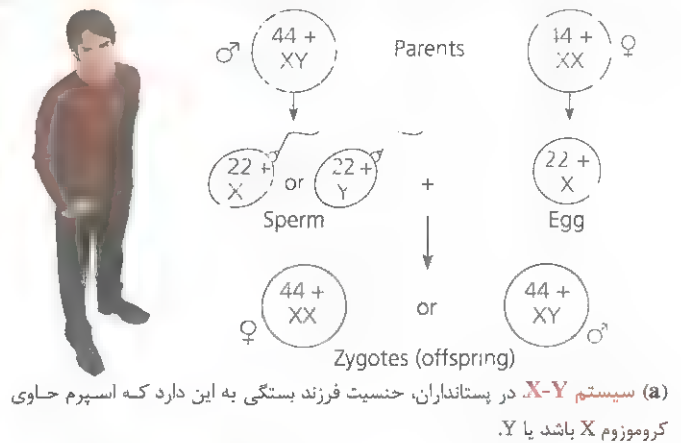
پسران وی منتقل می‌شود. از آنجایی که ژن‌های وابسته به Y تقریباً کمی وجود دارند، اختلالات بسیار کمی، به واسطه کروموزوم Y، از پدر به پسر منتقل می‌شوند. مثال نادر این مورد، در غیاب بعضی از ژن‌های وابسته به Y اتفاق می‌افتد، که فرد XY نر است اما اسپرم طبیعی تولید نمی‌کند.

کروموزوم X انسانی، تقریباً دارای ۱,۱۰۰ ژن است، که ژن‌های وابسته به X نامیده می‌شوند. این واقعیت که نرها و ماده‌ها تعداد متفاوتی از کروموزوم‌های X را به ارث می‌برند، باعث شده که الگوی توارث آنها با الگوی توارث ژن‌های واقع بر روی کروموزوم‌های اتوزوم، فرق داشته باشد.

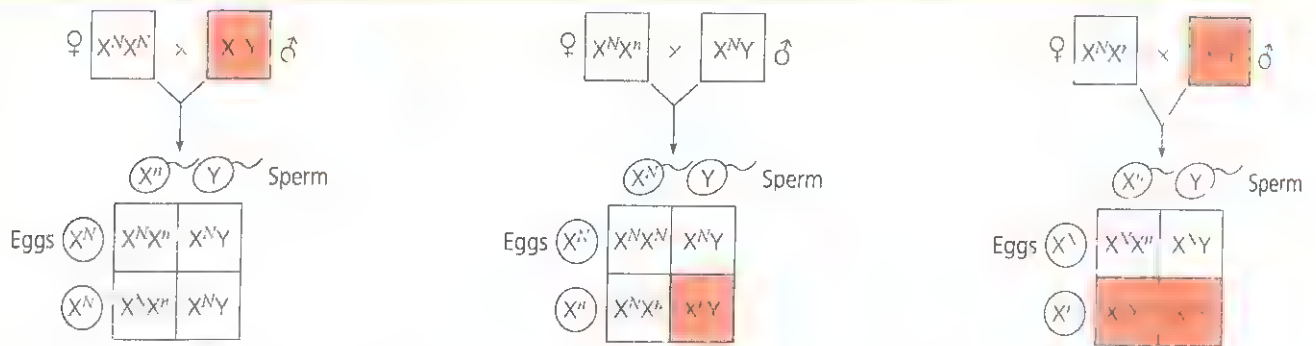
وراثت ژن‌های وابسته به X

با آنکه بیشتر ژن‌های وابسته به Y به تعیین جنسیت کمک می‌کنند، کروموزوم‌های X، ژن‌های متعددی دارند که مربوط به صفاتی هستند که ربطی به جنسیت ندارند. ژن‌های وابسته به جنس در انسان از همان الگوی وراثتی که مورگان در مورد لوکوس رنگ چشم در دروزوفیلا مشاهده کرد، پیروی می‌کنند (شکل ۴-۱۵ را ببینید). پدران ال‌های وابسته به جنس خویش را به تمامی دختران خود منتقل می‌کنند و به هیچ یک از پسرهای خود نمی‌دهند. در عوض، مادران می‌توانند ال‌های وابسته به جنس را هم به فرزندان دختر و هم به فرزندان پسر خود منتقل کنند (شکل ۷-۱۵).

اگر صفتی وابسته به X به‌خاطر ال‌های مغلوب باشد، آن‌گاه فرد ماده تنها زمانی این فنوتیپ را بروز می‌دهد که هوموزیگوت باشد. از آنجایی که مردان تنها یک لوکوس برای ژن‌های وابسته به جنس خود دارند، واژه‌های هتروزیگوس و هوموزیگوس در این مورد برای آنها معنا ندارد (در این موارد، همی‌زیگوس^۱ استفاده می‌شود). هر فرد نری که یک ال مغلوب از مادر خود دریافت کند، آن صفت را بروز می‌دهد. به همین دلیل تعداد بیشتری از مردان مبتلا به اختلالات وابسته به X مغلوب می‌شوند. برای مثال، کوررنگی یک اختلال وراثتی وابسته به جنس است. ممکن است دختر کوررنگ از پدری کوررنگ که همسری ناقل دارد متولد شود (شکل ۷C-۱۵ را ببینید). اما از آنجایی که فراوانی ال مغلوب به کوررنگی کم است، احتمال آمیزش بین چنین مرد و زنی اندک می‌باشد.



◀ شکل ۶-۱۵ بعضی از سیستم‌های کروموزومی تعیین جنسیت. اعداد، تعداد کروموزوم‌های اتوزوم را مشخص می‌کنند. در دروزوفیلا، نرها XY هستند اما جنسیت بستگی به نسبت بین تعداد کروموزوم‌های X و تعداد مجموعه کروموزوم‌های اتوزوم دارد، نه اینکه تنها بسته به حضور کروموزوم Y باشد.



(a) هنگامی که مادر ناقل با پدر بیمار آمیزش کنند، ۵۰٪ احتمال دارد که فرزند دختر مثل مادر خویش ناقل باشد و نیز ۵۰٪ احتمال وجود دارد که پسر داری این اختلال باشد. اما برای این زن جهش یافته ناقل خواهد بود.

(b) هنگامی که مادر ناقل با یک پدر سالم آمیزش کنند، ۵۰٪ احتمال دارد که فرزند دختر مثل مادر خویش ناقل باشد و نیز ۵۰٪ احتمال وجود دارد که پسر داری این اختلال باشد.

(c) هنگامی که مادر ناقل با پدر بیمار آمیزش کنند، ۵۰٪ احتمال وجود دارد که هریک از فرزندان بدون توجه به جنسیت فرزند، دارای این اختلال باشند. دخترانی که فوتیپ بیمار ندارند ناقل هستند، درحالی که پسران بدون اختلال، کاملاً سالم و بدون الل مغلوب می‌باشند.

اگر یک زن کوررنگ با یک مرد با بینایی طبیعی ازدواج کند، فوتیپ‌های احتمالی فرزندان آنها چیست؟

یک زن جهش یافته می‌باشد که کوررنگی تولید می‌کند. مربع‌های سفید نشانه افراد سالم، مربع‌های نارنجی کوررنگ به منزله افراد ناقل، و مربع‌های نارنجی پررنگ مربوط به افرادی است که کوررنگی دارند.

شکل ۷ ۱۵ وراثت صفات وابسته به X مغلوب. در این شکل، از کوررنگی به عنوان یک مثال استفاده شده است. بالانویس N نشان دهنده الل غالب برای دید رنگی طبیعی است که بر روی کروموزوم X قرار دارد و بالانویس n به منزله الل مغلوب می‌باشد. این الل مغلوب

خطرناک باشد. امروزه افراد مبتلا را از طریق تزریق پروتئین‌هایی که فاقد آن هستند درمان می‌کنند.

غیرفعال شدن کروموزوم X در پستانداران ماده

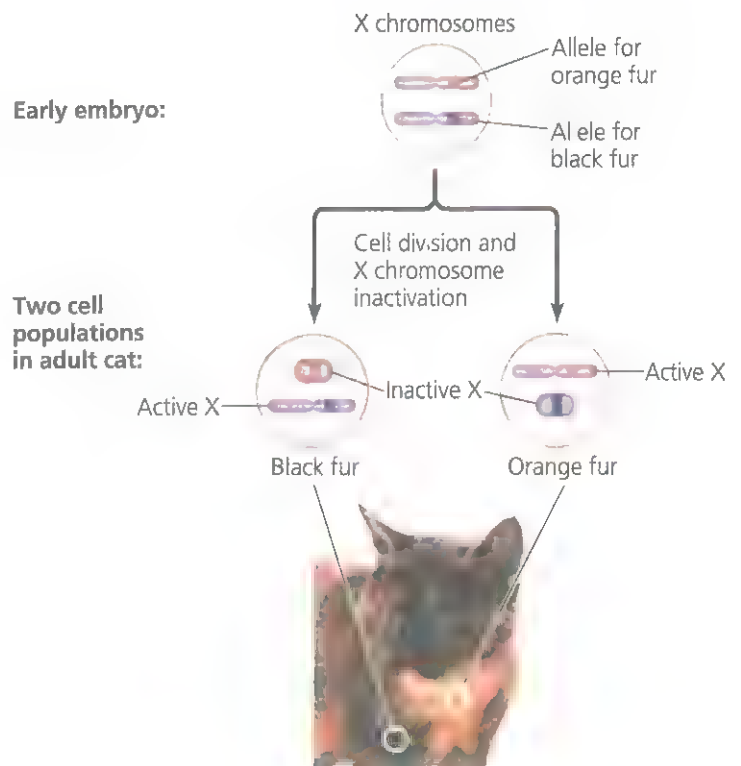
با آنکه پستانداران ماده، از جمله انسان، دو کروموزوم X را به ارث می‌برند، یک کروموزوم X در هر سلول تقریباً به‌طور کامل در طول دوران جنینی غیرفعال می‌شود. در نتیجه، سلول‌های افراد نر و ماده دارای مقدار (دز) مشابهی از لوکوس‌های زنی موجود بر کروموزوم X هستند (یک کپی). کروموزوم X غیرفعال در هریک از سلول‌های فرد ماده، متراکم شده و تبدیل به جسم بار^۲ می‌شود، که درون هسته سلول قرار دارد. بیش‌تر زن‌هایی که بر روی جسم بار قرار دارند بیان نمی‌شوند. در تخمدان‌ها، کروموزوم‌های جسم بار مجدداً در سلول‌هایی که تخمک را تولید می‌کنند فعال می‌شوند، بنابراین هریک از گامت‌های فرد ماده دارای یک کروموزوم X فعال است.

بسیاری از اختلالات وابسته به جنس در انسان بسیار مهم‌تر از کوررنگی هستند؛ مثل دیستروفی (تحلیل) ماهیچه‌ای دوشن^۱ که از هر ۳،۵۰۰ مرد در آمریکا یک نفر به آن دچار می‌شود. این بیماری موجب ضعف پیش‌رونده ماهیچه‌ها و کاهش هماهنگی آنها می‌شود. افراد بیمار به ندرت بیشتر از اوایل دهه دوم زندگی خود عمر می‌کنند. محققین به بررسی علت این بیماری پرداختند و متوجه شدند که عامل آن فقدان یک پروتئین ماهیچه‌ای کلیدی به نام دیستروفین است و پس از نقشه‌یابی این زن دریافتند که در لوکوس خاصی بر روی کروموزوم X واقع شده است

هموفیلی یک اختلال وابسته به X مغلوب دیگر است که در آن یک یا چند پروتئین مورد نیاز برای لخته شدن خون وجود ندارند. هنگامی که یک فرد مبتلا به این بیماری مجروح می‌شود، زمان خون‌ریزی او طولانی می‌گردد زیرا خون این فرد دیر لخته می‌شود. معمولاً خراش‌های کوچک مشکلی برای این افراد ایجاد نمی‌کنند اما خون‌ریزی در ماهیچه‌ها و مفاصل برای آنها دردناک و حتی می‌تواند

اگر یک فرد ماده برای صفتی وابسته به جنس هتروزیگوس باشد، تقریباً نصف سلول‌های وی یک ال و نصف دیگر ال دیگر را بیان می‌کنند. شکل ۸-۱۵ چگونگی تأثیر موزائیسیم را بر روی یک گربه خالدار نشان می‌دهد. در انسان‌ها، موزائیسیم در یک ال جهش‌یافته مغلوب وابسته به جنس که مانع تکوین غدد عرق می‌شود مشاهده شده است. خانمی که برای این صفت هتروزیگوس است دارای پوستی است که قسمتهایی از آن دارای غدد عرق و قسمتهایی از آن فاقد غدد عرقی هستند.

غیرفعال شدن کروموزوم X به همراه تغییراتی در مولکول DNA است، مثل اتصال گروه‌های متیل ($-CH_3$) به یکی از بازهای آلی نیتروژن‌دار نوکلئوتیدهای DNA (اثر تنظیمی DNA متیل‌دار شده در فصل ۱۸ بحث خواهد شد). ناحیه خاصی از کروموزوم X حاوی برخی ژن‌های دخیل در فرایند غیرفعال‌سازی است. این دو ناحیه (بر روی هر کروموزوم یک ناحیه) در هر سلول در یک مرحله ابتدایی از تکوین جنینی، مختصراً با یکدیگر در ارتباطند. یکی از این ژن‌ها به نام *XIST* (مخفف رونوشت خاص کروموزوم X غیرفعال^۲) تنها بر روی کروموزوم جسم بار، فعال است. ظاهراً تعداد زیادی از کپی‌های RNAی که از روی این ژن ساخته می‌شوند، به همین کروموزوم X متصل می‌شوند و به تدریج آن را می‌پوشانند. ظاهراً میانکنش این RNA با کروموزوم، غیرفعال‌سازی X را آغاز می‌کند و فرآورده‌های RNAی سایر ژن‌های نزدیک آن بر روی کروموزوم X به تنظیم این فرایند کمک می‌کنند.



◀ شکل ۸-۱۵ غیرفعال شدن کروموزوم X و گربه خالدار

(tortoiseshell cat). ژن خال‌دار بودن بر روی کروموزوم X واقع شده است و برای داشتن فنوتیپ خال‌دار وجود دو ال مختلف الزامی است، یکی برای رنگ نارنجی و دیگری برای رنگ سیاه. در حالت طبیعی، تنها ماده‌ها می‌توانند هر دو ال را داشته باشند زیرا فقط آنها دو کروموزوم X دارند. اگر گربه ماده‌ای برای ژن رنگ مو هتروزیگوس باشد به صورت خال‌دار درمی‌آید. قسمت‌های نارنجی مربوط به تجمع سلول‌هایی است که در آنها کروموزوم دارای ال نارنجی فعال است و قسمت‌های سیاه مربوط به تجمع سلول‌هایی است که در آنها کروموزوم X حاوی ال سیاه فعال می‌باشد. (گربه‌های کالیکو [Calico] همچنین دارای قسمت‌های سفیدی نیز هستند که توسط یک ژن دیگر رمز می‌شود.)

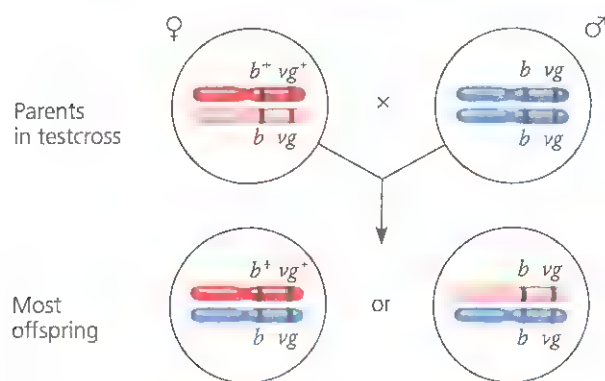
پرسش‌های مبحث ۲-۱۵

۱. یک مگس سرکه ماده چشم‌سفید با یک نر چشم‌قرمز آمیزش می‌کنند. نسبت ژنوتیپی و فنوتیپی زاده‌ها را پیش‌بینی کنید.
۲. تیم (Tim) و رودا (Rhoda) هیچ کدام دیستروفی عضلانی دوشن ندارند اما پسر اول آنها این مشکل را دارد. احتمال اینکه فرزند دوم بیمار باشد چقدر است؟ اگر فرزند دوم پسر باشد این احتمال چقدر است؟ اگر دختر باشد چقدر؟

۳. ارتباط دهید. آنچه که در مورد ال‌های غالب و مغلوب در مبحث ۱-۱۴ آموختید را مطالعه کنید. اگر یک اختلال توسط یک ال غالب وابسته به X ایجاد شود، الگوی توارث آن با آنچه که در مورد اختلالات مغلوب وابسته به X دیدیم، چه تفاوتی دارد؟ برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

یک متخصص ژنتیک انگلیسی به نام مری لیون^۱ اظهار داشت که هنگام غیر فعال شدن کروموزوم X، انتخاب اینکه کدام یک از کروموزوم‌های X تبدیل به جسم بار شوند، در هریک از سلول‌های جنینی به صورت تصادفی و مستقل انجام می‌شود. در نتیجه، افراد ماده به صورت موزائیکی^۲ از دو نوع سلول هستند: یک سری آنهایی که دارای کروموزوم X پدری فعال هستند و دسته دیگر، گروهی که دارای کروموزوم X مادری فعال می‌باشند. پس از اینکه کروموزوم X در یک سلول خاص غیرفعال می‌شود، تمام سلول‌های حاصل از میتوز این سلول نیز دارای جسم بار مشابهی خواهند شد. بنابراین

1- Mary Lyon
2- Mosaic



اما، همان‌طور که شکل ۹-۱۵ نشان می‌دهد، فنوتیپ‌های غیر والدی نیز در آزمایش‌های مورگان تولید شدند، که پیشنهاد می‌کند ال‌های رنگ بدن و اندازهٔ بال همواره به‌طور ژنتیکی پیوسته نیستند. برای درک این نتیجه‌گیری، ما نیاز داریم تا نوترکیبی ژنتیکی را بیش‌تر بررسی کنیم.

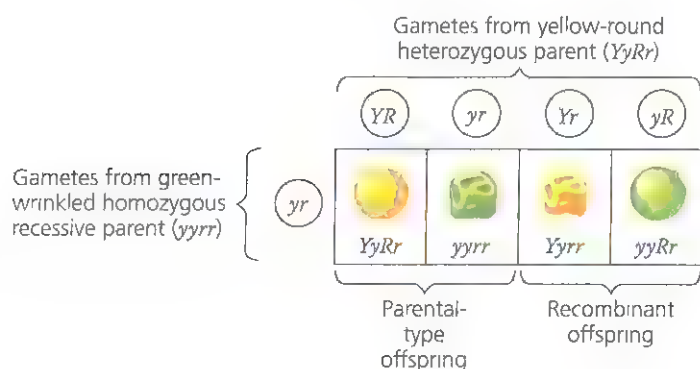
نوترکیبی ژنتیکی و پیوستگی

در فصل ۱۳ آموختید که میوز و لقاح تصادفی باعث ایجاد تنوع ژنتیکی در فرزندان جاندارانی می‌شوند که تولیدمثل جنسی دارند. در اینجا به بررسی اساس کروموزومی نوترکیبی براساس یافته‌های مندل و مورگان می‌پردازیم.

نوترکیبی ژن‌های غیر پیوسته:

جورشدن مستقل کروموزوم‌ها

مندل دریافت که در آمیزش‌هایی که دو صفت را دنبال می‌کند، بعضی از زاده‌ها دارای ترکیبی از صفات هستند که در هیچ‌یک از دو والد یافت نمی‌شود. برای مثال، می‌توان به بررسی آمیزش گیاه نخودی با دانه‌های زرد و صاف که برای هر دو صفت هتروزیگوس است ($YyRr$)، با گیاه دانه‌سبز و چروکیده (که برای هر دو صفت هوموزیگوس است، $yyrr$) توسط مربع پانت پرداخت:



۳-۱۵ ژن‌های پیوسته تمایل دارند باهم به ارث برسند زیرا آنها نزدیک به هم و بر روی یک کروموزوم واقع شده‌اند

تعداد ژن‌های موجود در یک سلول به مراتب بیشتر از تعداد کروموزوم‌های آن است؛ درحقیقت، هر کروموزوم دارای صدها یا هزاران ژن است. به ژن‌هایی که در کنار هم بر روی یک کروموزوم واقع شده‌اند و با هم به ارث می‌رسند، ژن‌های پیوسته^۱ می‌گویند. (توجه داشته باشید که ژن وابسته به جنس، ژن منفردی است که روی یک کروموزوم جنسی قرار دارد و ژن‌های پیوسته، دو یا تعداد بیشتری ژن بر روی یک کروموزوم هستند که تمایل دارند با یکدیگر به ارث برسند.) هنگامی که متخصصان علم ژنتیک بر روی ژن‌های پیوسته تحقیق می‌کنند، حاصل آمیزش‌ها، از قانون جورشدن مستقل ژن‌های مندل تبعیت نمی‌کنند.

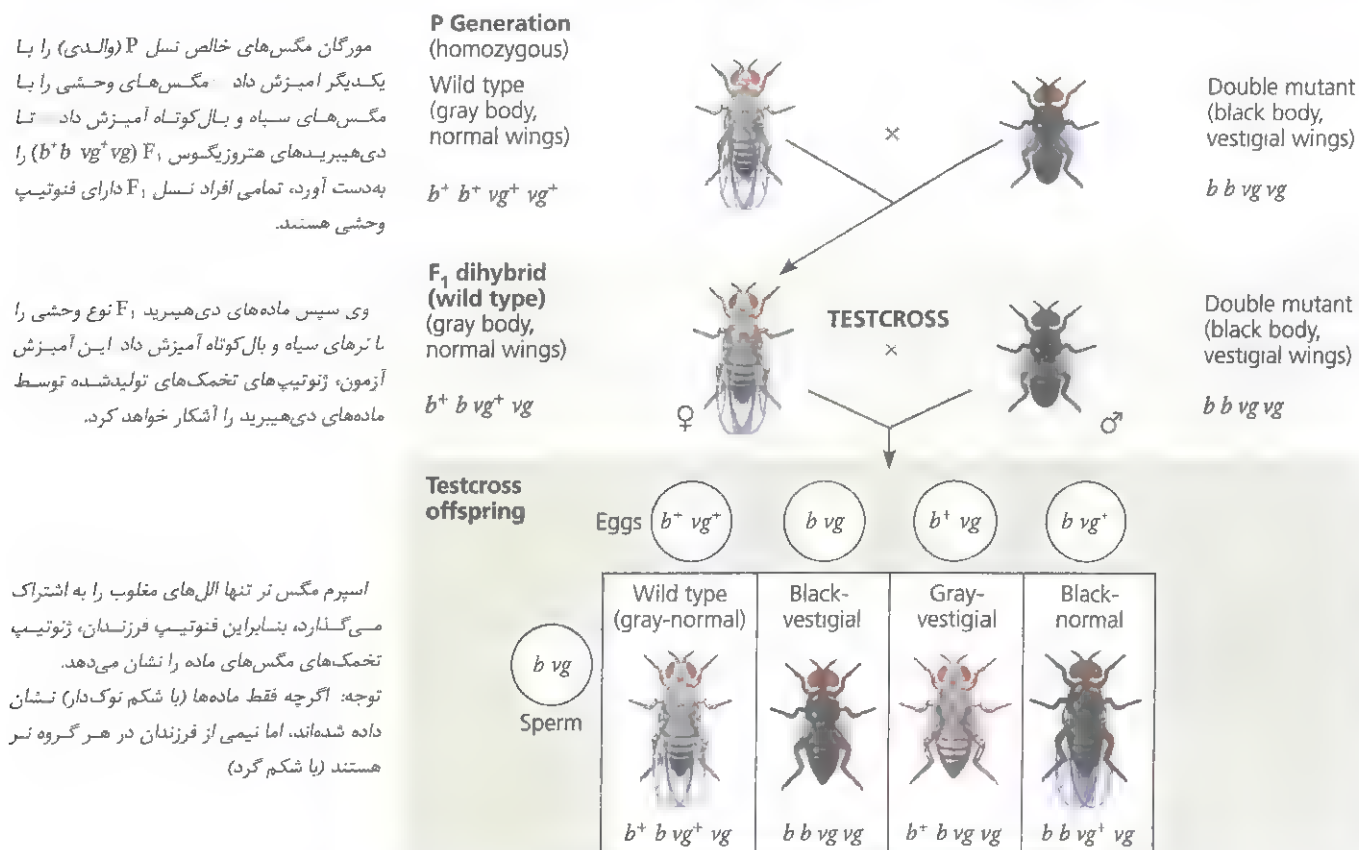
وراثت ژن‌های پیوسته چگونه است؟

برای بررسی چگونگی وراثت ژن‌های پیوسته به یکی دیگر از آزمایش‌های مورگان در دروزوفیلا می‌پردازیم. صفات رنگ بدن و طول بال‌ها، هرکدام دارای دو فنوتیپ متفاوت می‌باشند. حالت وحشی مگس‌ها دارای بدنی به‌رنگ خاکستری و بال‌هایی با اندازهٔ معمولی هستند. مورگان آزمایش خود را طوری طراحی کرده بود، که از طریق آمیزش، علاوه بر این مگس‌ها، مگس‌هایی با دو جهش به‌وجود آورد که دارای بدن‌های سیاه‌رنگ و بال‌های بسیار کوتاه‌تر از بال‌های طبیعی (بال‌های تحلیل‌رفته) بودند. این ال‌های جهش‌یافته، نسبت به ال‌های نوع وحشی مغلوب هستند و هیچ‌یک بر روی کروموزوم جنسی قرار ندارند. مورگان در بررسی این دو ژن، آمیزش‌های نشان داده شده در شکل ۹-۱۵ را انجام داد. در آزمایش اول، نسل P آمیزش داده شدند و مگس‌های دی‌هیبرید F_1 به‌وجود آمدند. آزمایش دوم یک آمیزش آزمون بود.

در مگس‌های حاصله، نسبت صفات نسل P (فنوتیپ‌های والدی) بسیار بیشتر از حالتی است که در صورت جور شدن مستقل این دو ژن انتظار می‌رفت. بنابراین مورگان این‌طور نتیجه‌گیری کرد که رنگ بدن و اندازهٔ بال معمولاً با یکدیگر و به صورت ترکیبات خاص (والدی) به ارث می‌رسند، زیرا ژن‌های این دو صفت نزدیک یکدیگر و بر روی یک کروموزوم قرار دارند:

پیوستگی بین دو ژن چطور بر روی وراثت آن صفات تأثیر می‌گذارد؟

آزمایش: مورگان می‌خواست بداند که آیا ژن‌های رنگ بدن و اندازه بال از نظر ژنتیکی به هم پیوسته‌اند، و اگر این‌طور است، این امر چگونه بر روی وراثت آنها تأثیر می‌گذارد. ال‌های رنگ بدن، b^+ (خاکستری) و b (سیاه) هستند، و ال‌های اندازه بال، vg^+ (طبیعی) و vg (تحلیل‌رفته) هستند



1	:	1	:	1	:	1
1	:	1	:	0	:	0
965	:	944	:	206	:	185

نسبت‌های پیش‌بینی شده

اگر ژن‌ها روی کروموزوم‌های مختلفی قرار داشته باشند:

اگر ژن‌ها روی یک کروموزوم قرار داشته باشند و ال‌های والدی همواره با هم به ارث برسند:

نتایج:

نتیجه‌گیری: از آن‌جایی که بیش‌تر فرزندان دارای یکی از فنوتیپ‌های والدی (نسل P) بودند، مورگان استنباط کرد که ژن‌های رنگ بدن و اندازه بال، از نظر ژنتیکی به هم پیوسته بوده و روی یک کروموزوم قرار دارند. اما، تولید تعداد نسبتاً کمی از فرزندان با فنوتیپ غیر والدی نشان می‌دهد که برخی مکانیسم‌ها، گاهی پیوستگی بین ال‌های خاصی از ژن‌های روی یک کروموزوم را قطع می‌کنند.

منبع:

T. H. Morgan and C.J. Lynch, The linkage of two factors in *Drosophila* that are not sex-linked, Biological Bulletin 23:174-182(1912)

چه می‌شود اگر ؟ اگر مگس‌های والدی (نسل P) برای بدن خاکستری یا بال‌های کوتاه و بدن سیاه یا بال‌های معمولی خالص بودند، کدام گروه فنوتیپی بیشترین سهم را در بین فرزندان آمیزش آزمون داشت؟

نوترکیب باشند متخصصان علم ژنتیک می‌گویند فراوانی نوترکیبی ۵۰٪ است. نسبت فنوتیپی پیش‌بینی شده در میان زاده‌ها، مشابه آن‌چه که مندل در آمیزش $YyRr \times yyrr$ دست یافت، می‌باشد. فراوانی ۵۰٪ نوترکیبی، برای هر دو ژنی که بر روی دو کروموزوم متفاوت قرار دارند، مشاهده می‌شود. پایه فیزیکی نوترکیبی در میان ژن‌های غیر پیوسته، جهت‌گیری تصادفی کروموزوم‌ها در متافاز I میوز است که منجر به جور شدن مستقل ژن‌های غیر پیوسته می‌شود (شکل‌های ۲ و ۱۵ و ۱۳ را ببینید).

به این مربع پانت توجه کنید. پیش‌بینی می‌شود که یک چهارم از فرزندان، فنوتیپی را به ارث برند که مشابه یکی از والدین باشد. به این فرزندان، نوع والدی^۱ می‌گویند. اما دو حالت فنوتیپی غیروالدی نیز در میان زاده‌ها مشاهده می‌شوند. از آن‌جایی که این زاده‌ها دارای ترکیب جدیدی از رنگ و حالت دانه هستند، به آنها انواع نوترکیب^۲ یا نوترکیب^۳ می‌گویند. هنگامی که مانند این مثال، ۵۰٪ زاده‌ها

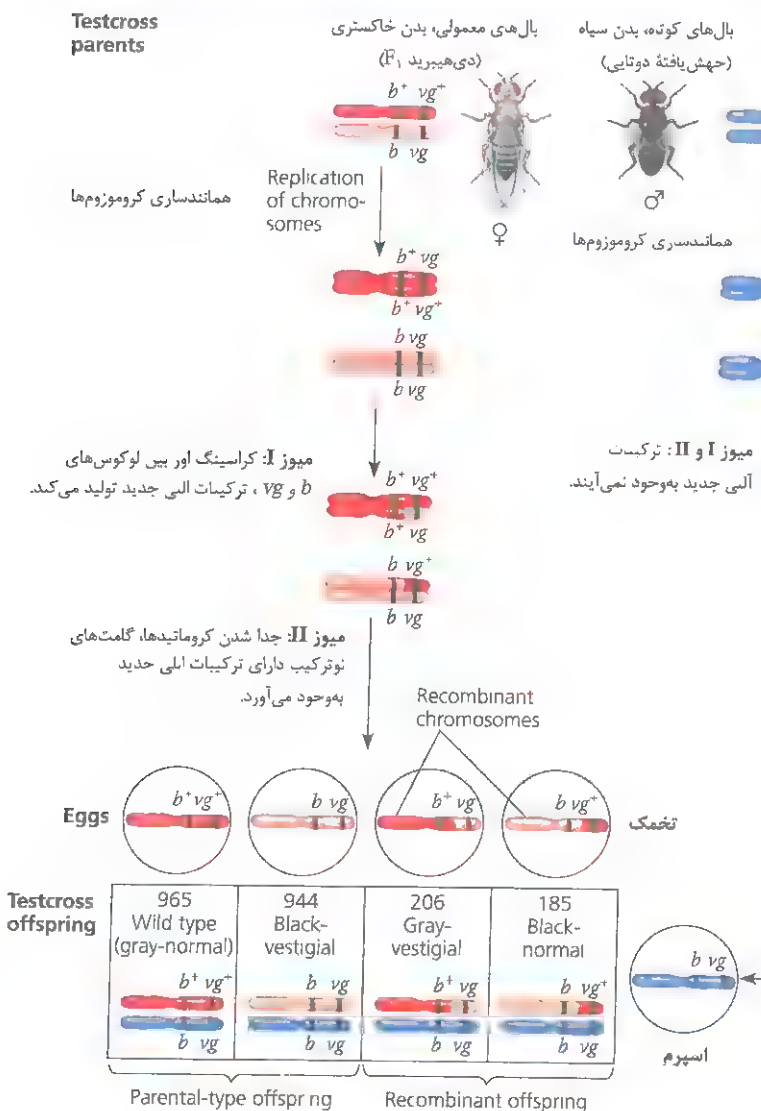
- 1- Parental type
- 2- Recombinant type
- 3- Recombinant

شکل ۱۰-۱۵ اساس کروموزومی برای نوترکیبی ژن های

پیوسته. در این شکل، آمیزش آزمون موجود در شکل ۹-۱۵ را بازسازی کرده و به بررسی کروموزوم ها و نیز ژن ها می پردازیم. کروموزوم های مادری را با رنگ های قرمز و صورتی نشان داده ایم تا بتوانیم کروموزوم های همتا را از هم تفکیک کنیم. از آن جایی که کراسینگ اور بین لوکوس b و vg تنها در برخی از سلول های مولد اووم (تخمک) اتفاق می افتد، بنابراین تعداد کمتری تخمک بوت ترکیب سبب به تخمک والدی ایجاد می شود لقاح تخمک ها با اسپرمی با ژنوتیپ $b vg$ ، تعدادی زاده های نوترکیب ایجاد می کند. فراوانی نوترکیبی، درصد مگس های نوترکیب به کل مگس هاست.

ترسیم کنید. مانند سؤال پایین شکل ۹-۱۵، فرض کنید

مگس های والدی (نسل P) برای بدن خاکستری با بال های کوتاه و بدن سیاه با بال های طبیعی، فالص بودند. کروموزوم های هر چهار نوع تقمک اتمالی حاصل از ماده های F_1 را رسم کنید و کروموزوم های «والدی» یا «نوترکیب» را مشخص نمایید.



$$\text{Recombination frequency} = \frac{391 \text{ recombinants}}{2,300 \text{ total offspring}} \times 100 = 17\%$$

کراسینگ اور^۱ نام دارد، عامل نوترکیبی در ژن های پیوسته است. در کراسینگ اور، که در هنگام جفت شدن کروموزوم ها در پروفاز میوز I اتفاق می افتد، یک کروماتید مادری و یک کروماتید پدری در مکانی مقابل هم شکسته شده و مجدداً متصل می شوند (شکل ۱۱-۱۳ را ببینید). هر بار که کراسینگ اور رخ می دهد، قسمت انتهایی دو کروماتیدهای غیرخواهری با هم جابه جا می شوند. شکل ۱۰-۱۵ نشان می دهد که چگونه کراسینگ اور در مگس های ماده دورگه موجب ایجاد تخمک نوترکیب و در نتیجه، فرزندان نوترکیب در آمیزش آزمون مورگان می شود. بیشتر

نوترکیبی ژن های پیوسته: کراسینگ اور

حال دوباره به اتاق مگس های مورگان باز می گردیم تا ببینیم چگونه می توان نتایج حاصل از آمیزش آزمون دروزوفیلاها در شکل ۹-۱۵ را توجیه کرد. به یاد آورید که بیشتر فرزندان حاصل از آمیزش آزمون، دارای فنوتیپی مشابه والدین خود بودند. این مطلب پیشنهاد می کرد که این دو ژن بر روی یک کروموزوم قرار دارند، زیرا فراوانی بیش از ۵۰٪ برای فنوتیپ های والدی نشان می دهد که این دو ژن پیوسته هستند. اما حدود ۱۷٪ از فرزندان نوترکیب بودند.

پس از بررسی این نتایج، مورگان پیشنهاد داد که گاهی واقعه ای این اتصال فیزیکی بین ژن های واقع بر روی یک کروموزوم را قطع می کند. آزمایش های بعدی نشان داد که این رویداد که امروزه

نقشه‌یابی فاصله بین ژن‌ها با استفاده از داده‌های نوترکیبی: تحقیق علمی

کشف پیوستگی ژن‌ها و نوترکیبی بر مبنای کراسینگ اور موجب شد تا یکی از دانشجویان مورگان، به نام آلفرد اچ. استارتونت^۱ روشی را برای تهیه نقشه ژنتیکی^۲ (لیستی مرتب‌شده از لوکوس‌های ژنی بر روی یک کروموزوم خاص) ابداع کند.

استارتونت فرض کرد که فراوانی نوترکیبی که در طی آزمایش‌هایی مثل شکل ۹-۱۵ و ۱۰-۱۵ محاسبه گردید، بستگی به فاصله ژن‌ها بر روی کروموزوم دارد. وی فرض کرد که کراسینگ اور یک پدیده تصادفی است. بنابراین احتمال کراسینگ اور در سراسر کروموزوم تقریباً یکسان است. براساس این فرضیات، استارتونت پیش‌بینی کرد که هرچه فاصله دو ژن بیش‌تر باشد، احتمال وقوع کراسینگ اور بین آنها بیشتر بوده و بنابراین فراوانی نوترکیبی نیز بیش‌تر خواهد بود. دلیل او ساده بود: هرچه فاصله دو ژن بیش‌تر باشد تعداد مکان‌هایی بین آنها که می‌تواند کراسینگ اور رخ دهد بیشتر است. با استفاده از داده‌های نوترکیبی که حاصل آمیزش‌های متعدد در مگس سرکه بود، استارتونت اقدام به تعیین موقعیت‌های نسبی ژن‌ها نسبت به یکدیگر بر روی یک کروموزوم کرد (یعنی ژن‌ها را نقشه‌یابی کرد).

به نقشه ژنتیکی که براساس فراوانی نوترکیبی ساخته شده باشد، نقشه پیوستگی^۳ می‌گویند. شکل ۱۱-۱۵ نقشه پیوستگی سه ژن را نشان می‌دهد: ژن رنگ بدن (b) و اندازه بال (vg) در شکل ۱۰-۱۵ نمایش داده شدند و ژن سوم سینابار^۴ نام دارد (cn). سینابار یکی از ژن‌های دروزوفیلا است که بر رنگ چشم اثر دارد. فنوتیپ جهش‌یافته یا چشم‌های سینابار، دارای رنگ قرمز روشن‌تری از آنچه در حالت وحشی وجود دارد، هستند. فراوانی نوترکیبی بین cn و b ۹٪، بین cn و vg ۹/۱۵٪ و بین b و vg ۱۷٪ است. به بیان دیگر، فراوانی کراسینگ اور بین cn و b و بین cn و vg ، نصف فراوانی کراسینگ اور بین b و vg است. تنها، نقشه‌ای که cn را تقریباً در وسط فاصله بین b و vg قرار دهد با این داده‌ها مطابقت دارد. برای اثبات این مطلب می‌توانید نقشه‌های دیگری رسم کنید. استارتونت فاصله بین ژن‌ها را با واحدی به نام واحد نقشه^۵ مشخص کرد. یک واحد نقشه برابر است با فاصله‌ای که در آن، فراوانی کراسینگ اور ۱٪ باشد. امروزه به واحد نقشه به افتخار مورگان، سانتی‌مورگان^۶ نیز می‌گویند.

تخمک‌ها حاوی ژنوتیپ والدی برای رنگ بدن و اندازه بال هستند (b^+vg^+ یا bvg)، اما برخی از گامت‌ها دارای کروموزوم‌های نوترکیب می‌باشند (b^+vg یا bvg^+). لقاح این گونه‌های مختلف تخمک با اسپرم هوموزیگوس مغلوب (bvg) موجب ایجاد ۱۷٪ زاده‌هایی می‌شود که فنوتیپ غیروالدی دارند و این فنوتیپ‌های نوترکیب، ترکیبات اللی را نشان می‌دهند که قبلاً در هیچ‌یک از والدین نسل P وجود نداشتند.

ترکیبات جدید اللی:

تنوع برای انتخاب طبیعی

تکامل، در فصل ۱۳ آموختید که رفتار فیزیکی کروموزوم‌ها در

طی میوز چگونه باعث ایجاد تنوع در فرزندان می‌شود. هر جفت کروموزوم هم‌تا، مستقل از سایر جفت کروموزوم‌های هم‌تا، در متافاز I در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند، و قبل از آن در طی پروفاز I، با یکدیگر کراسینگ اور انجام داده و بخش‌هایی از ماده ژنتیکی مادری و پدری با یکدیگر مخلوط می‌شوند. در فصل ۱۴ آزمایش‌های ظریف مندل توضیح داده شدند. این آزمایش‌ها نشان دادند که رفتار ژن‌ها (یا ال‌های ژن‌ها) موجب تنوع در فرزندان می‌شود. اکنون، اگر این نظرات گوناگون را کنار یکدیگر قرار دهید متوجه می‌شوید که کروموزوم‌های نوترکیب حاصل از کراسینگ اور احتمالاً ال‌ها را در ترکیبات جدیدی کنار یکدیگر قرار می‌دهند، و رویدادهای بعدی میوز، ترکیبات گوناگونی از کروموزوم‌های نوترکیب را در بین گامت‌ها توزیع می‌کنند، مانند انواع جدیدی که در شکل‌های ۹-۱۵ و ۱۰-۱۵ می‌بینید. سپس لقاح تصادفی، تعداد ترکیبات گوناگون اللی که می‌توانند به وجود آیند را بیش‌تر افزایش می‌دهد.

این تنوع ژنتیکی فراوان، ماده خامی را فراهم می‌کند که انتخاب طبیعی می‌تواند روی آن عمل کند. اگر این ترکیبات خاص اللی، صفاتی را به موجودات اعطا کنند که موجب سازگاری بهتر آنها با یک محیط مشخص شوند، انتظار می‌رود موجودات دارای این ژنوتیپ‌ها، بهتر رشد کرده و فرزندان بیشتری تولید کنند، که این امر موجب ماندگاری ماده ژنتیکی آنها می‌شود. البته در نسل بعدی، این ال‌ها از نو با هم مخلوط می‌شوند. در نهایت، میانگین بین محیط و ژنوتیپ تعیین خواهد کرد که کدام ترکیبات ژنتیکی در طول زمان باقی بمانند.

1- Alfred H. Sturtevant

2- Genetic map

3- Linkage map

4- Cinnabar

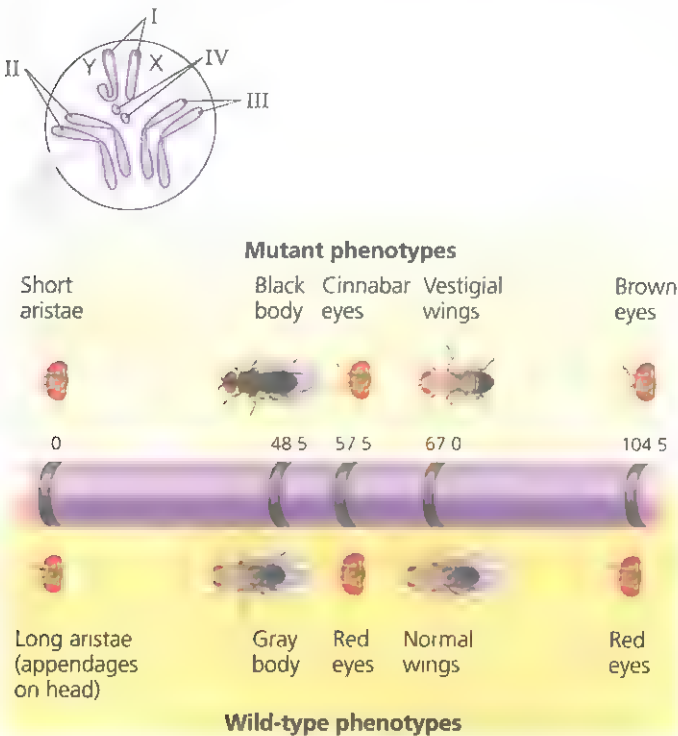
5- Map units

6- CentiMorgan

امروزه ثابت شده است که ژن مربوط به دو صفت نخودفرنگی که مندل به بررسی آنها پرداخت (رنگ دانه و رنگ گلبرگ) بر روی یک کروموزوم قرار دارند، اما فاصله بین آنها به حدی زیاد است که پیوستگی در آمیزش‌های ژنتیکی آنها مشهود نیست. ژن‌هایی که خیلی دور از هم قرار دارند را از طریق جمع کردن فراوانی‌های نوترکیبی از آمیزش‌هایی که هریک از این ژن‌های دور و تعدادی از ژن‌های بین آنها در آن دخالت دارند، نقشه‌یابی می‌کنند.

استارتون و همکارانش توانستند با استفاده از اطلاعات نوترکیبی، تعداد زیادی از ژن‌های دروزوفیلا را نقشه‌یابی کرده و به‌طور خطی منظم کنند. آنها پی‌بردند که ژن‌ها به چهار گروه تقسیم می‌شوند. و از آنجایی که با اطلاعات حاصل از مشاهدات میکروسکوپی چهار جفت کروموزوم را در سلول‌های دروزوفیلا شناسایی کردند، این دسته‌بندی ژن‌ها مزید بر علت شد که ژن‌ها بر روی کروموزوم‌ها قرار گرفته‌اند. هر کروموزوم از یک ردیف لوکوس‌های ژنی تشکیل شده است (شکل ۱۲ ۱۵).

از آنجایی که نقشه پیوستگی بر پایه فراوانی‌های نوترکیبی



شکل ۱۲ ۱۵ نقشه ژن‌های پیوسته در یکی از کروموزوم‌های

دروزیفیل. این نقشه ساده‌شده تنها تعدادی از ژن‌هایی که بر روی کروموزوم II دروزوفیلا مشخص شده‌اند را نشان می‌دهد. عددی که در کنار هر لوکوس ژنی نوشته شده است مقدار واحد نقشه را بین آن ژن و لوکوس ژنی مربوط به آریستا (سمت چپ) نشان می‌دهد. توجه کنید که بیشتر از یک ژن می‌تواند بر یک فنوتیپ اثر کند مثل رنگ چشم. همچنین به این نکته توجه داشته باشید که برخلاف کروموزوم‌های اتوزومی (II-IV) که همتا دارند، هریک از کروموزوم‌های X و Y دارای شکل منحصر به فردی هستند.

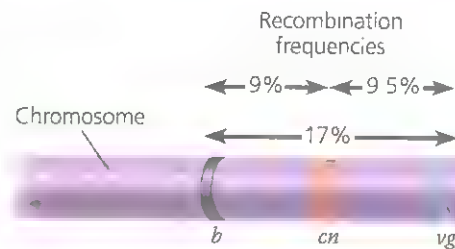
شکل ۱۱-۱۵

ساختن نقشه پیوستگی

کاربرد: یک نقشه پیوستگی، وضعیت ژن‌ها را در یک کروموزوم نسبت به هم مشخص می‌کند.

تکنیک: نقشه پیوستگی براساس این فرض است که احتمال وقوع کراسینگ اور بین دو ژن با افزایش فاصله آنها بیشتر می‌شود. فراوانی نوترکیبی‌هایی که برای تهیه نقشه پیوستگی استفاده می‌شوند، از بررسی آمیزش‌های متعدد حاصل می‌گردند، مانند مثالی که در شکل‌های ۹ و ۱۵-۱۰ ملاحظه شد فاصله بین ژن‌ها را با واحدی به نام واحد نقشه (سانتی‌مورگان) نشان می‌دهد؛ هر واحد نقشه معادل ۱٪ فراوانی نوترکیبی است. ژن‌ها براساس بهترین حالتی که با داده‌ها مطابقت داشته باشد، بر روی یک کروموزوم مرتب می‌شوند.

نتایج: در این مثال، با توجه به فراوانی نوترکیبی بین سه ژن دروزوفیلا ($b-cn$ ۹٪، $cn-vg$ ۹٪ و $b-vg$ ۱۷٪)، بهترین حالتی که می‌توان این ژن‌ها را مرتب کرد به این صورت است که cn تقریباً در وسط دو ژن دیگر قرار بگیرد.



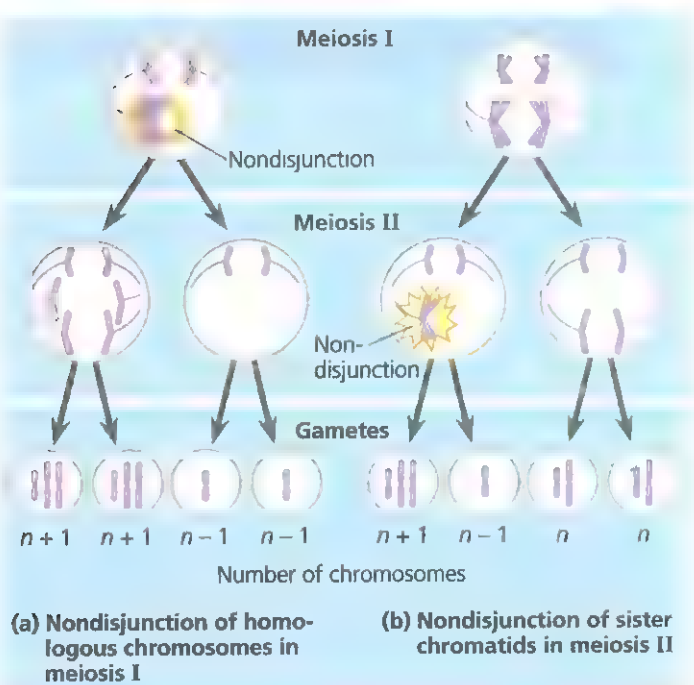
فراوانی نوترکیبی بین $b-vg$ (۱۷٪) اندکی کمتر از مجموع فراوانی‌های $b-cn$ و $cn-vg$ (۹٪ + ۹٪ = ۱۸٪) است. علت این است که بین ژن‌های b و vg ممکن است کراسینگ اورهای مضاعف رخ دهد (یکی بین b و cn و دیگری بین cn و vg). کراس اور دوم اثر اولی را از بین می‌برد و بنابراین میزان فراوانی نوترکیبی مشاهده‌شده را بین $b-vg$ کاهش می‌دهد، در صورتی که موجب افزایش فراوانی نوترکیبی بین جفت ژن‌های نزدیک‌تر می‌شود. مقدار ۱۸٪/۱۷٪ (۱۸٪ واحد نقشه‌ای) نزدیک به فاصله واقعی بین این دو ژن است. بنابراین یک ژنتیک‌دان در ساخت نقشه ژنتیکی فاصله‌های کوچک‌تر را با هم جمع می‌کند.

در عمل، داده‌های حاصل بسیار پیچیده‌تر از آنچه شما در این مثال مشاهده کردید است. برای مثال، برخی از ژن‌ها بر روی یک کروموزوم به قدری از هم دور هستند که در حقیقت وقوع کراسینگ اور قطعی است. میزان فراوانی نوترکیبی مشهود در آمیزش‌ها برای چنین ژن‌هایی، حداکثر می‌تواند ۵۰٪ باشد، و بنابراین نمی‌توان تشخیص داد که آیا ژن‌ها بر روی دو کروموزوم متفاوت قرار دارند یا بر روی یک کروموزوم هستند. در این حالت، اتصال فیزیکی بین ژن‌های یک کروموزوم، در نتیجه آمیزش‌های ژنتیکی منعکس نمی‌شود. با وجود اینکه ژن‌ها بر روی یک کروموزوم قرار دارند و بنابراین از لحاظ فیزیکی متصل‌اند، اما از لحاظ ژنتیکی جدا به نظر می‌رسند؛ ال‌های این گونه ژن‌ها به صورت مستقل جور می‌شوند، مثل حالتی که ژن‌ها بر روی دو کروموزوم متفاوت قرار دارند. در حقیقت

خطاهای میوزی از عواملی هستند که می‌توانند موجب تخریب‌های جدی در کروموزوم‌ها و یا حتی تغییر در تعداد آنها شوند. تغییرات کروموزومی شدید گاهی می‌توانند موجب سقط خودبه‌خودی جنین شوند. همچنین افرادی که با این اختلالات ژنتیکی به دنیا می‌آیند ناهنجاری‌های فراوانی دارند. در گیاهان این اختلالات ژنتیکی بسیار کمتر از جانوران موجب بروز ناهنجاری می‌شوند.

تعداد غیرطبیعی کروموزوم‌ها

در شرایط ایده‌آل، دوک تقسیم میوز، کروموزوم‌ها را بدون خطا بین دو سلول خاوه‌ری توزیع می‌کند. اما گاهی اوقات واقعه‌ای به نام **باهم ماندن کروموزوم‌ها**^۲ اتفاق می‌افتد. به این ترتیب، در طی میوز I، کروموزوم‌های هم‌تا از هم جدا نمی‌شوند و یا کروماتیدهای خاوه‌ری در میوز II نمی‌توانند از هم جدا شوند. در این حالت، یک گامت دو عدد و گامت دیگر هیچ نسخه‌ای از این کروموزوم را دریافت نمی‌کند (شکل ۱۳-۱۵). معمولاً سایر کروموزوم‌ها به‌طور طبیعی از هم جدا می‌شوند.



◀ **شکل ۱۳-۱۵** با هم ماندن کروموزوم‌ها در میوز، گامت‌هایی با تعداد کروموزوم غیر طبیعی می‌توانند حاصل میوز I یا II باشند. به منظور آسان‌تر کردن مطلب، هاگ‌های تشکیل شده در گیاهان در طی میوز نشان داده نشده‌اند. در نهایت، هاگ‌ها گامت‌هایی را به وجود می‌آورند که دارای نقایص نشان داده شده هستند. (شکل ۶-۱۳ را ببینید)

است، تنها می‌تواند یک تصویر تقریبی از کروموزوم به ما بدهد. در حقیقت، فراوانی کراسینگ اور در سراسر طول کروموزوم یکسان نیست و بنابراین واحدهای نقشه‌ای برابر فاصله حقیقی نیست (برای مثال در مقیاس نانومتر). نقشه پیوستگی در حقیقت ترتیب ژن‌ها را بر روی کروموزوم نشان می‌دهد و جای دقیق آنها را مشخص نمی‌کند. سایر روش‌ها، متخصصان علم ژنتیک را قادر ساختند تا بتوانند نقشه‌های سیتوژنتیک^۱ کروموزوم‌ها را رسم کنند که مکان ژن‌ها را با توجه به خصیصه‌های کروموزومی مشخص می‌نمایند، مثل نوارهای رنگی که می‌توان آنها را توسط میکروسکوپ مشاهده نمود. نقشه‌های نهایی که در فصل ۲۱ به بررسی آنها خواهیم پرداخت فاصله فیزیکی لوکوس‌های ژنی را برحسب نوکلئوتیدهای DNA بیان می‌کنند. اگر نقشه پیوستگی را با نقشه فیزیکی و یا نقشه سیتوژنتیک مقایسه کنیم متوجه خواهیم شد که ترتیب لوکوس‌های ژنی در همه این نقشه‌ها یکسان است اما فاصله ژن‌ها یکسان نیست.

پرسش‌های بحث ۳-۱۵

۱. هنگامی که دو ژن بر روی یک کروموزوم قرار دارند، اساس فیزیکی تولید زاده‌های نوترکیب در آمیزش آزمون بین والدین هتروزیگوس و دارای جهش مضاعف مغلوب چیست؟
۲. برای هریک از زاده‌های حاصل از آمیزش آزمون موجود در شکل ۹-۱۵، رابطه بین فنوتیپ زاده‌ها و ال‌های داده شده توسط والد ماده را توضیح دهید.

۳. **چه می‌شود اگر؟** ژن‌های A، B و C پیوسته‌اند. آمیزش آزمون نشان داده که نوترکیبی بین A و B، ۲۸٪ و بین A و C، ۱۲٪ است. آیا می‌توانید ترتیب این ژن‌ها را بر روی کروموزوم مشخص کنید؟ برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۴-۱۵ تغییر در تعداد یا ساختار کروموزوم‌ها موجب برخی

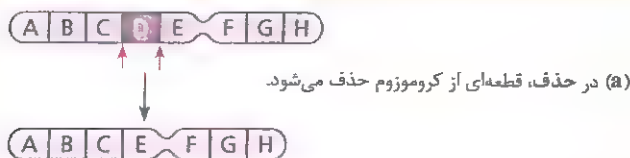
اختلالات ژنتیکی می‌شود

همان‌طور که قبلاً در این فصل آموخته‌اید، فنوتیپ یک جاندار می‌تواند تحت تأثیر تغییرات در مقیاس کوچک، شامل ژن‌های منفرد، قرار گیرد. جهش‌های تصادفی، منبع تمامی ال‌های جدید هستند، که باعث ایجاد صفات فنوتیپی جدید می‌شوند. تغییرات کروموزومی در مقیاس بزرگ نیز می‌توانند بر روی فنوتیپ یک جاندار تأثیر بگذارند. اختلالات فیزیکی و شیمیایی، و همچنین

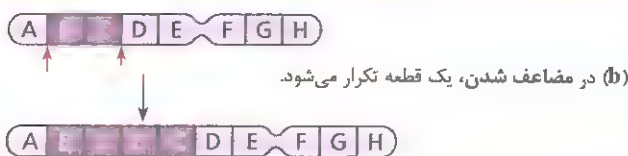
شده‌اند. حذف هنگامی اتفاق می‌افتد که قطعه‌ای از کروموزوم از بین برود. کروموزومی که دچار چنین حالتی شود دسته‌ای از ژن‌های خاص را نخواهد داشت. (اگر سانترومر حذف شود، کل کروموزوم از دست خواهد رفت.) در برخی از موارد، قسمت «حذف» شده ممکن است به‌عنوان یک قسمت اضافی به کروماتید خواهری متصل شود و

◀ **شکل ۱۴-۱۵ تغییر در ساختار کروموزوم‌ها.** پیکان‌های عمودی نشان‌دهنده شکست در کروموزوم هستند. قسمت‌هایی که با رنگ ارغوانی پررنگ مشخص شده‌اند دچار بازآرایی شده‌اند.

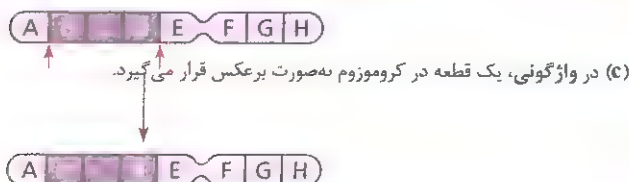
(a) Deletion



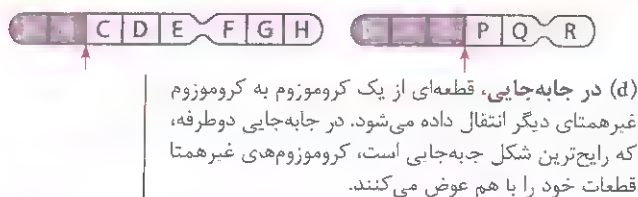
(b) Duplication



(c) Inversion



(d) Translocation



جابه‌جایی غیردوطرفه نیز ممکن است روی دهد و طی آن یک کروموزوم بدون دریافت هیچ قطعه‌ای، قطعه خود را به کروموزوم غیرهم‌تای دیگر منتقل می‌کند.

اگر این گامت غیرطبیعی با یک گامت سالم ترکیب شود، فرد حاصل دارای تعداد غیرطبیعی از این کروموزوم خاص خواهد بود، به این حالت انیوپلوئیدی^۱ می‌گویند. اگر سه کپی از یک کروموزوم در تخم لقاح‌یافته وجود داشته باشد (یعنی مجموع کروموزوم‌های سلول $2n + 1$ باشد)، آن‌گاه این سلول انیوپلوئید، برای آن کروموزوم تری‌زوم^۲ است. اگر یک کروموزوم کم باشد (یعنی سلول $2n - 1$ کروموزوم داشته باشد)، آن‌گاه سلول انیوپلوئید برای آن کروموزوم مونوزوم^۳ است. تقسیم میتوز متعاقباً این ناهنجاری را به سلول‌های جنینی حاصل منتقل می‌کند. اگر جاندار زنده بماند معمولاً یک سری علائم را از خود نشان می‌دهد که به علت دژ غیرطبیعی ژن‌های مربوط به کروموزوم اضافی یا حذف‌شده است. با هم ماندن کروموزوم‌ها در تقسیم میتوز نیز اتفاق می‌افتد. اگر این اتفاق در اوایل مراحل جنینی رخ دهد، آن‌گاه انیوپلوئیدی از طریق میتوز به سلول‌های زیادی می‌رسد و احتمال ایجاد تأثیرات قابل توجه در جاندار زیاد است.

برخی از جانداران دارای بیش از دو سری کامل کروموزوم هستند. لغت عمومی برای این حالت کروموزومی، پلی‌پلوئیدی^۴ است، و در حالت‌های مشخص، لغات تریپلوئید ($3n$) و تتراپلوئید ($4n$) به ترتیب به معنای سه یا چهار دسته کروموزومی به کار می‌روند. یکی از راه‌های ایجاد سلول تریپلوئید، لقاح یک تخمک دیپلوئید غیرطبیعی که تمام کروموزوم‌های آن با هم مانده‌اند با یک اسپرم طبیعی است. یک مثال برای حالتی تصادفی که موجب ایجاد تتراپلوئیدی می‌شود، عدم توانایی زیگوت $2n$ در تقسیم شدن پس از مضاعف شدن کروموزوم‌ها است. متعاقب این اتفاق، تقسیمات میتوزی طبیعی موجب تولید جنین $4n$ می‌شوند.

پلی‌پلوئیدی بیشتر در فرمانروی گیاهان وجود دارد. همان‌طوری که در فصل ۲۴ خواهیم دید، ایجاد خودبه‌خودی افراد پلی‌پلوئید نقش مهمی در تکامل گیاهان دارد. در فرمانروی جانوران، گونه‌های پلی‌پلوئید بسیار کمتر هستند، اگرچه در میان ماهی‌ها و دوزیستان مشاهده می‌شوند. در کل، ظاهر افراد پلی‌پلوئید طبیعی‌تر از افراد انیوپلوئید است. یک کروموزوم اضافی (یا کم) ظاهراً تعادل ژنتیکی را بیش از داشتن یک دست اضافی کروموزوم به هم می‌زند.

تغییر در ساختار کروموزوم‌ها

شکسته شدن کروموزوم می‌تواند منجر به ایجاد چهار حالت تغییر در ساختار کروموزوم شود که در شکل ۱۴-۱۵ نمایش داده

خاص می‌توانند به دنیا آمده و زندگی کنند. این افراد دارای مجموعه‌ای به نام سندرم یا نشانگان^۵ هستند که به نوع انیوپلوئیدی بستگی دارد. اختلالات ژنتیکی را می‌توان پیش از تولد جنین توسط بعضی آزمایش‌ها تشخیص داد (شکل ۱۹-۱۴ را ببینید).

نشانگان داون (تری‌زومی ۲۱)^۶

یک حالت انیوپلوئیدی، نشانگان داون است. تقریباً از هر ۷۰۰ کودکی که در ایالات متحده متولد می‌شوند یکی دارای این حالت است (شکل ۱۵-۱۵). نشانگان داون معمولاً حاصل وجود یک کروموزوم اضافی ۲۱ است. بنابراین در این افراد هریک از سلول‌های پیکری دارای ۴۷ کروموزوم هستند. از آنجایی که سلول‌ها برای کروموزوم ۲۱ حالت تری‌زومی دارند به این سندرم، تری‌زومی ۲۱ نیز گفته می‌شود. مشخصات نشانگان داون شامل ویژگی‌های خاص چهره، قامت کوتاه، نارسایی‌های قلبی، مستعد بودن به عفونت‌های تنفسی، و عقب‌ماندگی ذهنی است. علاوه بر این‌ها، افرادی که سندرم داون دارند بیشتر به لوسمی و آلزایمر مبتلا می‌شوند. با آنکه طول عمر افراد مبتلا به سندرم داون کوتاه‌تر است اما برخی به سنین میان‌سالی و یا بالاتر نیز می‌رسند. بیشتر این افراد از لحاظ جنسی تکوین‌نیافته و عقیم هستند.



◀ شکل ۱۵-۱۵ نشانگان داون. این کودک دارای ویژگی‌های چهره یک فرد مبتلا به داون است و در کاریوتیپ آن، تری‌زومی ۲۱ را مشاهده می‌کنید که شایع‌ترین علت این بیماری است.

یک، مضاعف شدگی^۱ ایجاد کند. همچنین این قطعه حذف شده می‌تواند به یک کروماتید غیرخواه‌ری از کروموزوم همتا متصل شود. اما در این حالت قطعات مضاعف شده ممکن است مشابه نباشند زیرا کروموزوم‌های همتا می‌توانند ال‌های متفاوتی از ژن‌های مشخصی را حمل کنند. قطعه کروموزومی ممکن است مجدداً به کروموزوم اصلی خود متصل شود اما به صورت برعکس، به این حالت واژگونی^۲ می‌گویند. و حالت چهارم این است که قطعه کروموزومی به یک کروموزوم غیرهمتا متصل شود، به این حالت جابه‌جایی^۳ می‌گویند.

پدیده حذف و مضاعف شدن بیشتر در طی میوز اتفاق می‌افتد. در حین کراسینگ اور، گاهی کروماتیدهای غیرخواه‌ری شکسته شده و در محل «ناصحیحی» مجدداً متصل می‌شوند. بنابراین یکی از گامت‌ها بیشتر از آنچه می‌بایست، ژن دریافت می‌کند. حاصل چنین کراسینگ اور نابرابری^۴، ایجاد یک کروموزوم با حذف و یک کروموزوم دیگر با مضاعف شدن است.

در یک جنین دیپلوئید که برای یک کروموزوم با یک حذف بزرگ هوموزیگوس است (یا جنین پسری که دارای یک کروموزوم X با یک حذف بزرگ است) معمولاً فاقد یک سری از ژن‌های ضروری می‌باشد، حالتی که معمولاً کشنده است. همچنین مضاعف شدن و جابه‌جایی نیز می‌تواند اثرات زیان‌بخشی داشته باشند. در جابه‌جایی دوطرفه، که قطعات کروموزومی بین کروموزوم‌های غیرهمتا جابه‌جا می‌شوند، و در واژگونی، تعادل ژنتیکی غیرطبیعی نیست، یعنی تمام ژن‌ها به میزان طبیعی وجود دارند اما جابه‌جایی و واژگونی می‌توانند در فنوتیپ تغییر ایجاد کنند زیرا بیان ژن ممکن است تحت تأثیر مکان آن ژن در بین ژن‌های دیگر قرار بگیرد.

اختلالات مربوط به تغییر در کروموزوم‌های انسانی

بسیاری از اختلالات جدی در انسان مربوط به تغییر در ساختار و یا تعداد کروموزوم‌هاست. با هم ماندن کروموزوم‌ها در میوز موجب ایجاد گامت‌های انیوپلوئید می‌شود. اگر یک گامت انیوپلوئید با یک گامت هاپلوئید طبیعی لقاح کند، حاصل یک زیگوت انیوپلوئید است. با آنکه تعداد زیگوت‌های انیوپلوئید در انسان زیاد است اما بیشتر این تغییرات کروموزومی به حدی مشکل‌ساز هستند که جنین به صورت خودبه‌خودی در اوایل دوران جنینی سقط می‌شود. اما بعضی اوقات برخی از انواع انیوپلوئیدی کمتر از سایرین تعادل ژنتیکی را برهم می‌زنند و در نتیجه افراد با این حالات انیوپلوئیدی

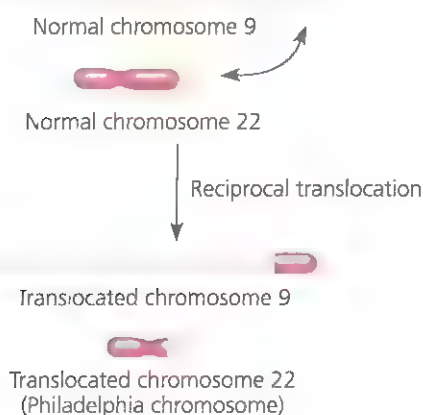
- 1- Duplication
- 2- Inversion
- 3- Translocation
- 4- Unequal

می‌آید. این مردها تکوین جنسی طبیعی را پشت سر می‌گذارند و هیچ سندرم شناخته‌شده‌ای را نشان نمی‌دهند، اما از حالت معمول بلندتر هستند.

زنایی که دارای تری‌زومی X هستند (XXX)، سالم‌اند و تنها از طریق کاریوتیپ می‌توان آنها را از زنان XX تمایز داد. این اختلال تقریباً در هر ۱,۰۰۰ تولد زنده، یک بار اتفاق می‌افتد. مونوزومی X که به آن **نشانگان ترنر**^۲ می‌گویند، یک بار در هر ۲,۵۰۰ تولد اتفاق می‌افتد و تنها مونوزومی در انسان است که فرد توانایی زنده ماندن را دارد. با آنکه افراد XO از لحاظ فنوتیپی زن هستند، اما توانایی بارور شدن ندارند زیرا اندام جنسی آنها بالغ نمی‌شود. وقتی این افراد را با استروژن هورمون‌درمانی کنیم، آنگاه صفات ثانویه جنسی در آنها بروز می‌کند. اغلب این افراد از لحاظ هوشی سالم‌اند.

اختلالات مربوط به تغییرات ساختاری کروموزوم‌ها

بسیاری از حذف‌ها در کروموزوم‌های انسان، حتی در حالت هتروزیگوس مشکلاتی جدی ایجاد می‌کنند. یکی از انواع این سندرم‌ها که به نام **کرای دو شات**^۳ (فریاد گریه) شناخته می‌شود، در اثر حذف خاصی در کروموزوم شماره ۵ ایجاد می‌شود. بچه‌هایی که با این حذف به دنیا می‌آیند دارای عقب‌ماندگی ذهنی، سری کوچک با خصوصیات خاص چهره هستند و صدای گریه آنها مانند میومیوی گریه مضطرب است. اغلب این افراد در دوران نوزادی یا اوایل خردسالی می‌میرند.



◀ **شکل ۱۶-۱۵ جابه‌جایی مربوط به سرطان خون مزمن وابسته به مغز استخوان (CML).** سلول‌های سرطانی در تقریباً تمامی بیماران مبتلا به CML دارای یک کروموزوم ۲۲ غیرطبیعی کوچک و یک کروموزوم ۹ غیرطبیعی بزرگ هستند. این کروموزوم‌های تغییر یافته حاصل جابه‌جایی نشان داده شده در این شکل هستند، که احتمالاً در یک پیش‌ساز منفرد گلبول‌های سفید خون رخ داده که در حال انجام میتوز بوده و بنابراین به تمامی سلول‌های نسل‌های بعد منتقل شده است.

احتمال ایجاد سندرم داون با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد. احتمال بروز این اختلال در فرزندانی که دارای مادرانی زیر ۳۰ سال هستند ۰/۰۴٪ است، این احتمال برای مادران ۴۰ ساله به ۰/۹۲٪ می‌رسد و برای مادران مسن‌تر، این احتمال بالاتر نیز می‌رود. ارتباط بین سن مادر و سندرم داون هنوز کاملاً مشخص نشده است. در بیشتر اوقات، علت باهم ماندن کروموزوم‌ها طی میوز I است. برخی از تحقیقات نشان داده‌اند که این امر به علت یک اختلال وابسته به سن در نقطه واری میوز است که در حالت طبیعی آنافاز را آنقدر طولانی می‌کند تا تمامی کینه‌توکورها به دوک متصل شوند (همانند مرحله واریسی M در چرخه میتوزی سلول؛ فصل ۱۲ را ببینید). تری‌زومی در برخی دیگر از کروموزوم‌ها نیز با زیاد شدن سن مادر، افزایش می‌یابد اما نوزادانی که دارای این تری‌زومی‌های اتوزومی هستند زیاد زنده نمی‌مانند. غربال‌گری والدین برای جنین‌های تری‌زومی، به دلیل خطر پایین آن و پتانسیل آن در تهیه اطلاعات مفید، در حال حاضر برای کلیه زنان باردار توصیه می‌شود. در سال ۲۰۰۸، اقدام به آگاهی از شرایط تشخیص داده شده قبل از تولد و بعد از تولد، در ایالات متحده به صورت قانون در آمد. این قانون قید می‌کند که پزشکان اطلاعات به روز و دقیقی راجع به هر تشخیص قبل از تولد و بعد از تولد به والدین بدهند و نیز عنوان می‌کند که پزشکان از طریق خدمات حمایتی مقتضی با والدین در ارتباط باشند.

انیوپلوئیدی در کروموزوم‌های جنسی

باهم ماندن کروموزوم‌های جنسی، حالات مختلفی از انیوپلوئیدی را ایجاد می‌کند. در بیشتر این حالات، تعادل ژنتیکی کمتر از انیوپلوئیدی‌های اتوزومی به هم می‌خورد. این مطلب ممکن است به خاطر این مسأله باشد که کروموزوم Y تقریباً ژن‌های اندکی را حمل می‌کند و از طرفی کروموزوم‌های X اضافی در سلول‌های سوماتیک، غیرفعال شده و تبدیل به جسم بار می‌شوند.

یک کروموزوم اضافی در مردان، تولید فرد XXY می‌کند و تقریباً در هر ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ تولد زنده، یک بار مشاهده می‌شود. افراد با این اختلال، به نام **نشانگان کلاین فلتز**^۱، دارای اندام جنسی مردانه اما بیضه‌هایی به طور غیرطبیعی کوچک و عقیم هستند. با آنکه کروموزوم X اضافی غیرفعال می‌شود اما بزرگ شدن پستان‌ها و سایر خصوصیات زنانه در آنها رایج است. افراد با این اختلال ممکن است از لحاظ هوشی زیر حد طبیعی باشند. تقریباً در هر ۱,۰۰۰ مرد، یک مرد یا یک کروموزوم Y اضافی (XYY) به دنیا

2- Turner syndrome
3- Cri du chat (cry of the cat)

1- Klinefelter syndrome

که درون هسته قرار گرفته‌اند و دیگری مربوط به ژن‌هایی که خارج از هسته هستند، در هر دو مورد، جنسیت والدی که یک ال را به اشتراک می‌گذارد، بر روی الگوی توارث تأثیر می‌گذارد.

نقش‌پذیری ژنومی

در خلال بحث راجع به ژنتیک مندلی و اساس کروموزومی وراثت فرض کردیم که یک ال خاص چه از مادر به ارث برسد و چه از پدر دارای اثر مشابهی خواهد بود. این فرضیه معمولاً درست است. برای مثال، هنگامی که مندل نخودفرنگی‌های ارغوانی را با سفید آمیزش داد، بدون در نظر گرفتن این مطلب که والد گلبرگ‌ارغوانی منبع تخمک است یا اسپرم، نتیجه مشابهی را مشاهده کرد. اما در سال‌های اخیر متخصصان علم ژنتیک ده‌ها صفت را در پستانداران یافته‌اند که انتقال این صفات بستگی به والدی (نر یا ماده) دارد که ال‌های این صفات را منتقل می‌کنند. به چنین گوناگونی فوتویی که وابسته به این است که ال از پدر یا مادر به ارث رسیده باشد نقش‌پذیری ژنومی^۳ می‌گویند (توجه داشته باشید که این صفات وابسته به جنس نیستند بلکه بیشتر آنها اتوزومی می‌باشند).

نقش‌پذیری ژنومی هنگام تشکیل گامت‌ها اتفاق می‌افتد و موجب خاموش شدن یک ال از ژن‌های خاصی می‌شود. از آنجایی که این ژن‌ها نقش‌پذیری متفاوتی در اسپرم و تخمک دارند، زیگوت تنها یک ال از ژن نقش‌پذیر را بیان می‌کند (یا الی که از والد ماده به ارث رسیده و یا الی که از والد نر آمده است). ژن‌های نقش‌پذیرفته، طی تکوین، به تمام سلول‌های بدن منتقل می‌شوند. در هر نسل، ژن‌های نقش‌پذیرفته قدیمی در سلول‌های تولیدکننده گامت «پاک» می‌شوند، و کروموزوم‌های گامت‌های در حال تشکیل با توجه به جنسیت فرد، دوباره نقش می‌پذیرند. در هر گونه، ژن‌های نقش‌پذیر همواره به یک صورت نقش می‌پذیرند. برای مثال، ژنی که برای بیان ال مادری نقش می‌پذیرد، همواره طی نسل‌های متوالی برای بیان ال مادری نقش خواهد پذیرفت.

برای نمونه، ژن مربوط به فاکتور رشد شبه انسولینی ۲ (*Igf2*)^۴، یکی از اولین ژن‌های نقش‌پذیری است که شناخته شد. با آنکه این فاکتور رشد برای رشد طبیعی جنین نیاز است اما تنها ال پدری بیان می‌شود (شکل ۱۷a-۱۵). در ابتدا آمیزشی که بین نوع وحشی یک نوع موش و نوع کوتوله آن که برای حالت مغلوب ژن جهش‌یافته *Igf2* هوموزیگوس بود ثابت کرد که ژن *Igf2* نقش‌پذیر است. فنوتیپ زاده‌های هتروزیگوس (دارای یک ال طبیعی و یک ال

یکی دیگر از تغییرات ساختاری کروموزومی که منجر به ایجاد ناهنجاری در انسان‌ها می‌شود جابه‌جایی است، یعنی اتصال قطعه‌ای از یک کروموزوم به کروموزوم غیرهمتای دیگر. جابه‌جایی کروموزوم‌ها در ایجاد برخی از سرطان‌های خاص دخالت دارند، مثل سرطان خون مزمن وابسته به مغز استخوان^۱ (CML). سرطان خون بر روی سلول‌هایی که به گلبول‌های سفید تمایز می‌یابند، اثر می‌گذارد. در سلول‌های سرطانی‌شده افراد مبتلا به CML، یک جابه‌جایی دوطرفه اتفاق افتاده است. در این سلول‌ها قسمت بزرگی از کروموزوم ۲۲ با قطعه‌ای کوچک از انتهای کروموزوم ۹ با هم جابه‌جا شده و کروموزوم ۲۲ کوچکی را که به راحتی قابل شناسایی است تولید می‌کند. به این کروموزوم، کروموزوم فیلادلفیا^۲ می‌گویند (شکل ۱۶-۱۵). در فصل ۱۸ به بررسی اینکه چگونه چنین تغییری موجب ایجاد سرطان می‌شود می‌پردازیم.

آزمون مبحث ۴-۱۵

۱. تقریباً در ۵٪ از افراد مبتلا به سندرم داون، علت بیماری جابه‌جایی است که در طی آن یک کپی از کروموزوم ۲۱ به کروموزوم ۱۴ متصل می‌شود. اگر این جابه‌جایی در سلول‌های گنادی (غده جنسی) یک والد رخ داده باشد چگونه منجر به ایجاد سندرم داون در فرزند می‌شود؟

۲. چه می‌شد اگر؟ لوکوس گروه‌های خونی ABO بر روی کروموزوم شماره ۹ نقشه‌یابی شده است. پدری با گروه خونی AB و مادری با گروه خونی O صاحب فرزندی با تری‌زومی ۹ و گروه خونی A شده‌اند. آیا می‌توانید بگویند فرایند باهم ماندن کروموزوم‌ها در کدام والد رخ داده؟ پاسخ خود را توضیح دهید.

۳. ارتباط دهید. ژنی که بر روی کروموزوم فیلادلفیا فعال می‌شود، یک تیروزین کیناز درون سلولی را کد می‌کند. مبحث کنترل چرخه سلولی و سرطان را در مبحث ۳-۱۲ مطالعه کنید و توضیح دهید چگونه فعال‌سازی این ژن موجب ایجاد سرطان می‌شود.

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید

۵-۱۵ برخی از الگوهای وراثتی مغایر با وراثت استاندارد

مندلی هستند

در بخش قبل با انحرافات غیرطبیعی از الگوهای وراثتی کروموزوم‌ها آشنا شدید. ما این فصل را با بررسی دو استثنای معمول برای ژنتیک مندلی به پایان می‌بریم: یکی مربوط به ژن‌هایی

3- Genomic imprinting

4- Insulin-like growth factor 2 (*Igf2*)

1- Chronic myelogenous leukemia (CML)

2- Philadelphia chromosome

این مطلب در مورد ژن *Igf2* نیز صادق است: متیله شدن سیتوزین‌های خاصی بر روی کروموزوم پدری موجب بیان ال *Igf2* پدری می‌شود. هنگامی که پژوهشگران دریافتند که متیلاسیون DNA به‌طور غیر مستقیم عمل کرده و آنزیم‌هایی را به‌کار می‌گیرد که پروتئین‌های متصل به DNA (هیستون‌ها) را تغییر داده و موجب تراکم موضعی DNA می‌شوند، این تناقض ظاهری که متیلاسیون DNA ال‌ها را فعال می‌کند یا خاموش، تا حدودی برطرف شد. بسته به اینکه عملکرد اولیه DNA متراکم‌شده در تنظیم بیان ال چیست، متیلاسیون موجب مهار یا فعال‌سازی آن ال معین می‌شود.

تصور می‌شود که نقش‌پذیری ژنومی تنها بر روی نسبت کوچکی از ژنوم پستانداران اثر می‌گذارد، اما بیشتر ژن‌های نقش‌پذیر شناخته شده نقشی حیاتی در تکوین جنین دارند. برای مثال، در آزمایش‌هایی که بر روی موش انجام شده است جنین‌هایی که دو کپی از یک کروموزوم را از یک والد دریافت کردند (از طریق مهندسی ژنتیک)، پیش از تولد مردند، چه آن والد پدر و چه مادر باشد. اما، چند سال قبل دانشمندان ژاپنی ماده ژنتیکی دو تخمک را با یکدیگر ترکیب کرده و سلول تخم را تولید کردند و اجازه دادند فقط ژن *Igf2* یکی از هسته‌های تخمکی بیان شود. این سلول تخم تکوین یافت و موش ظاهراً سالمی را به‌وجود آورد. ظاهراً تکوین طبیعی نیازمند این است که سلول جنینی دارای دقیقاً یک کپی فعال - نه دو تا و نه هیچ - از یک ژن خاص باشد. ارتباط نقش‌پذیری غیرطبیعی با تکوین غیرطبیعی و برخی از سرطان‌های خاص بسیار زیاد است و مطالعات فراوانی بر روی چگونگی نقش‌پذیری ژن‌های مختلف شده است.

وراثت ژن‌های اندامک‌ها

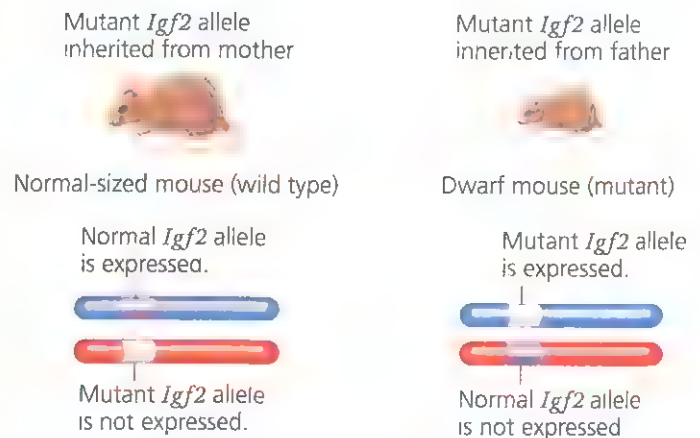
با آنکه در این فصل بیشتر بحث ما بر روی اساس کروموزومی وراثت بود، آخر این فصل را با این تبصره مهم پایان می‌دهیم: تمام ژن‌های سلول‌های یوکاریوتی درون کروموزوم‌های هسته‌ای و یا درون هسته قرار ندارند. برخی از ژن‌ها درون اندامک‌ها، در سیتوپلاسم واقع شده‌اند. گاهی به این ژن‌ها، ژن‌های خارج هسته‌ای^۱ می‌گویند. میتوکندری و کلروپلاست به همراه سایر پلاست‌های گیاهی دارای مولکول‌های DNAی کوچک حلقوی هستند که ژن‌هایی را حمل می‌کنند. این اندامک‌ها به‌طور مستقل همانندسازی کرده و ژن‌های خود را به اندامک‌های دختری منتقل می‌کنند. از

جهش‌یافته بسته به اینکه ال جهش‌یافته را از مادر یا پدر دریافت کرده بودند با هم متفاوت بود (شکل ۱۷b - ۱۵).

نقش‌پذیری ژنومی به‌طور دقیق چیست؟ در بسیاری از موارد به‌نظر می‌رسد که در این پدیده گروه‌های متیل ($-CH_3$) به نوکلئوتیدهای سیتوزین یک ال متصل می‌شوند. این متیلاسیون می‌تواند مستقیماً ال را خاموش کند، زیرا ژن‌های متیله‌شده به میزان زیاد، غالباً خاموش هستند (به فصل ۱۸ مراجعه کنید). اما برای برخی از ژن‌ها نشان داده شده است که متیلاسیون موجب بیان آنها می‌شود



(a) هوموزیگوت. یک موش وحشی که برای ال‌های طبیعی ژن *Igf2* هوموزیگوس است اندازه بدن معمولی دارد. تنها ال پدری این ژن بیان می‌شود.



(b) هتروزیگوت‌ها. آمیزش بین موش‌های نوع وحشی و موش‌های هوموزیگوس از نظر ال جهش‌یافته مغلوب *Igf2* منجر به فرزندان هتروزیگوس می‌شود. فنوتیپ قد کوتاه (جهش‌یافته) فقط هنگامی ظاهر می‌شود که ال جهش‌یافته از پدر به ارث رسیده باشد، زیرا ال مادری بیان نمی‌شود.

◀ شکل ۱۷-۱۵ نقش‌پذیری ژنومی ژن *Igf2* در موش.

یک یا چند عدد از این پروتئین‌ها موجب کاهش میزان تولید ATP در سلول می‌شود و این امر علت برخی از اختلالات نادر در انسان است. از آنجایی که دستگاه اسکلتی و عصبی بیشترین حساسیت را به میزان انرژی در دسترس دارند این بیماری‌ها معمولاً ابتدا این دستگاه‌ها را درگیر می‌کنند. برای مثال، فردی که دچار میوپاتی میتوکندریایی^۲ است از ضعف، عدم تعادل در حرکات بدن و زوال ماهیچه‌ها رنج می‌برد. اختلال میتوکندریایی بعدی، نوروپاتی بینایی ارثی لبر (Leber's hereditary optic neuropathy) است، که موجب کوری ناگهانی در انسان‌ها در دهه ۲۰ یا ۳۰ زندگی آنها می‌شود. چهار جهشی که تا کنون شناخته شده‌اند و موجب این اختلال می‌شوند، بر روی فسفریلاسیون اکسیداتیو در طی تنفس سلولی تأثیر می‌گذارند، عملکردی که برای سلول ضروری است.

علاوه بر این اختلالات نادری که ذکر شد، جهش‌های میتوکندریایی که از مادر به ارث می‌رسند می‌توانند عامل برخی از دیابت‌ها و بیماری‌های قلبی و همچنین برخی دیگر از اختلالاتی شوند که معمولاً در سنین بالا دیده می‌شود مثل آلزایمر. همچنین محققین بر این عقیده هستند که علت فرایند طبیعی پیر شدن، برخی از جهش‌هایی است که در DNA میتوکندریایی رخ می‌دهند و بر روی هم جمع می‌شوند.

ژن‌ها در هر جایی از سلول که باشند - درون هسته و یا اندامک‌های سیتوپلاسم - وراثت آنها بستگی به همانندسازی دقیق DNA (ماده ژنتیک) دارد. در فصل بعد خواهید دید که همانندسازی از دیدگاه مولکولی چگونه اتفاق می‌افتد.

پرسش‌های بحث ۵-۱۵

۱. دژ ژنی - تعداد نسخه‌های فعال ژن - برای تکوین مناسب مهم است. دو فرایند که موجب مناسب نگاه داشتن دژ ژن می‌شوند را مشخص و توصیف کنید.
۲. آمیزش دوطرفه بین دو نوع مختلف گل پامچال A و B نتایج زیر را داشت:
تمامی زاده‌ها با برگ سبز (بدون تغییر در ظاهر) \rightarrow B نر \times A ماده.
زاده‌ها خال‌دار بودند (فنوتیپ متفاوت) \rightarrow A نر \times B ماده. این مسأله را توجیه کنید.

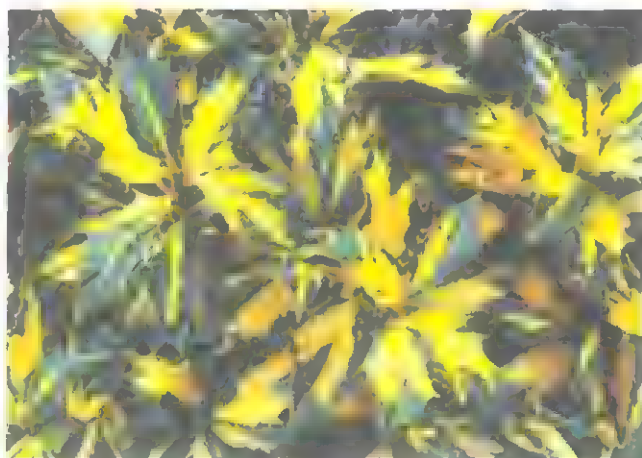
۳. چه می‌شود اگر ژن‌های میتوکندریایی در متابولیسم انرژی سلول‌ها نقش مهمی دارند. پس چرا اختلالات میتوکندریایی که به علت جهش در این ژن‌ها ایجاد می‌شوند کشته نمی‌شوند؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

آنجایی که انتقال ژن‌ها به اندامک‌های دختری مشابه انتقال کروموزوم‌های هسته‌ای به سلول‌های دختری طی میوز نیست و از قوانین دیگری پیروی می‌کند، وراثت در آنها شبیه وراثت مندلی نیست.

اولین جرقه‌ای که موجب کشف ژن‌های خارج هسته‌ای شد مربوط به تحقیقات کارل کورنز^۱ بر روی وجود لکه‌های سفید یا زرد بر روی برگ‌های یک گیاه غیرسبز بود. در سال ۱۹۰۹، وی مشاهده کرد که رنگ برگ‌های زاده‌ها تنها از طرف والد مادری کنترل می‌شود و والد پدری (منبع گرده‌ها) تأثیری بر آن ندارد. تحقیقات بعدی نشان داد که این الگوی رنگ‌پذیری و یا این گوناگونی به‌خاطر جهش در ژن‌های پلاستی است که رنگ‌پذیری را کنترل می‌کنند. در بیشتر گیاهان، سلول تخم تمامی پلاست‌های خود را از تخمک (تخم‌زا) دریافت می‌کند و هیچ پلاستی از دانه‌گرده نمی‌گیرد. در طی تکوین زیگوت، پلاست‌هایی که حاوی ژن‌های وحشی یا جهش‌یافته هستند به‌صورت تصادفی به سلول‌های دختری منتقل می‌شوند. رنگی که برگ گیاه از خود نشان می‌دهد بستگی به نسبت پلاست‌های وحشی به جهش‌یافته در بافت‌های متفاوت دارد (شکل ۱۸-۱۵).

وراثت مادری مشابهی نیز در مورد ژن‌های میتوکندریایی بیشتر جانوران و گیاهان وجود دارد. زیرا تقریباً تمام میتوکندری‌هایی که به زیگوت می‌رسد از سیتوپلاسم تخمک است. محصول بیشتر ژن‌های میتوکندریایی به تولید مجموعه پروتئین‌های زنجیره انتقال الکترون و سنتز ATP (فصل ۹ را ببینید) کمک می‌کند. نقص در



شکل ۱۵-۱۸ گوناگونی برگ‌های درخت راج انگلیسی (*Ilex aquifolium*) انواع مختلف برگ‌ها (لکه‌دار یا نواری) حاصل جهش در ژن‌های کنترل‌کننده رنگ در پلاست‌هاست که معمولاً از والد مادری به ارث می‌رسند.

خلاصه مفاهیم کلیدی

۱۵-۱ اساس فیزیکی وراثت مندلی بر مبنای رفتار

کروموزوم هاست

○ نظریه کروموزومی وراثت بیان می‌کند که ژن‌ها بر روی کروموزوم‌ها قرار دارند و قوانین تفکیک و جور شدن مستقل ژن‌های مندلی بر مبنای رفتار کروموزوم‌ها در طی میوز است.

○ اولین مدرک مستحکم که مشخص می‌کرد یک ژن خاص مربوط به یک کروموزوم خاص است توسط مورگان با کشف ارتباط کروموزوم X دروزوفیلا با وراثت صفت رنگ چشم مشخص شد.

؟ کدام ویژگی کروموزوم‌های جنسی باعث شد تا مورگان رفتار کروموزوم‌های جنسی را با ال‌های ژن رنگ چشم ارتباط دهد؟

۱۵-۲ ژن‌های وابسته به جنس، الگوی وراثتی منحصر به فردی

دارند

○ فنوتیپ جنسی یک جاندار معمولاً با حضور یا عدم حضور یک کروموزوم خاص مشخص می‌شود. انسان‌ها و سایر پستانداران دارای سیستم X-Y هستند که در آن به‌طور معمول جنسیت با حضور یا عدم حضور کروموزوم Y مشخص می‌شود. سیستم‌های تعیین جنسیت متفاوتی در پرندگان، ماهی‌ها و حشرات یافت می‌شوند.

○ کروموزوم‌های جنسی دارای ژن‌های خاصی برای ایجاد صفاتی هستند که ربطی به زنانگی و مردانگی ندارند. برای مثال، ال‌های مغلوبی که ایجاد کورنگی، هموفیلی و دیستروفی عضلانی دوشن می‌کنند توسط کروموزوم X حمل می‌شوند. اینها و دیگر ال‌های پیوسته به X توسط پدران به تمامی دختران منتقل می‌شوند اما به هیچ پسر نمی‌رسند. هر پسر که یک ال مغلوب وابسته به جنس را از مادرش دریافت کند آن صفت را بروز می‌دهد.

○ در پستانداران ماده، یکی از کروموزوم‌های X در هر سلول به‌طور تصادفی در اوایل دوران جنینی غیرفعال می‌شود. سلول‌های نسل‌های بعد نیز همین کروموزوم X غیر فعال را به ارث می‌برند. اگر یک فرد ماده دارای ژن خاصی که بر روی کروموزوم X قرار دارد هتروزیگوس باشد وی برای این صفت خاص، موزائیک خواهد بود، به‌طوری‌که تقریباً نصف سلول‌های او ال مادری و نصف دیگر سلول‌ها ال پدری را بیان می‌کنند.

؟ چرا مردها بیش‌تر از (زن‌ها) تحت تأثیر اختلالات وابسته به X قرار می‌گیرند؟

۱۵-۳ ژن‌های پیوسته تمایل دارند باهم به ارث برسند زیرا

آنها نزدیک به هم و بر روی یک کروموزوم قرار گرفته‌اند



○ در بین فرزندان حاصل از آمیزش آزمون F_1 ، ترکیب صفات در فرزندان نوع والدی، مانند ترکیب صفات والدین نسل P است. انواع نوترکیب (نوترکیب‌ها) ترکیب جدیدی از صفات را نشان می‌دهند که قبلاً در هیچ یک از والدین نسل P وجود نداشته‌اند. به علت جور شدن مستقل کروموزوم‌ها، فراوانی نوترکیبی در بین ژن‌های غیر پیوسته در گامت‌ها ۵۰٪ می‌باشد. در ژن‌های پیوسته به علت وقوع کراسینگ اور در بین کروماتیدهای غیرخواهری در میوز I، نوترکیبی مشاهده می‌شود، که همواره کمتر از ۵۰٪ است.

○ ترتیب ژن‌ها بر روی یک کروموزوم و فاصله نسبی بین آنها را با توجه به فراوانی نوترکیبی مشاهده‌شده در آمیزش‌های ژنتیکی می‌توان به‌دست آورد. این اطلاعات به ساخت نقشه پیوستگی کمک می‌کنند (یک نوع نقشه ژنتیکی). هرچه ژن‌ها از هم دورتر باشند، احتمال بیشتری دارد که ال‌هایشان طی کراسینگ اور نوترکیب شوند.

؟ چرا ال‌های افتصاصی دو ژن پدری که از یکدیگر فاصله دارند، بیشتر از ال‌های دو ژن نزدیک به هم، نوترکیبی نشان می‌دهند؟

۱۵-۴ تغییر در تعداد یا ساختار کروموزوم‌ها موجب برخی

اختلالات ژنتیکی می‌شود

○ انیوپلوئیدی می‌تواند حاصل آمیزش یک گامت طبیعی با گامت دیگری که دارای دو نسخه از یک کروموزوم است و یا هیچ نسخه‌ای از آن کروموزوم خاص را ندارد، باشد. این امر حاصل با هم ماندن کروموزوم‌ها طی میوز است. سلول‌های حاصل از تقسیم این زیگوت نیز یا دارای یک

نسخه اضافی از یک کروموزوم (تری‌زومی) و یا فاقد یک کروموزوم خاص هستند (مونوزومی). پلی‌پلوئیدی که در آن فرد دارای بیش از دو مجموعه کامل کروموزومی است می‌تواند حاصل باهم ماندن کامل کروموزوم‌ها هنگام تشکیل گامت‌ها باشد.

● شکست در کروموزوم می‌تواند موجب تغییراتی در ساختار کروموزوم شود: حذف‌شدگی‌ها، مضاعف‌شدگی‌ها، واژگونی‌ها، و جابه‌جایی‌ها. جابه‌جایی کروموزوم‌ها می‌تواند دوجانبه یا یک‌جانبه باشد.

● تغییر در تعداد کروموزوم‌های هر سلول و یا تغییر در ساختار کروموزوم‌های فرد می‌تواند بر روی فنوتیپ اثر کند. این تغییرات علت نشانگان داون هستند (که معمولاً به علت تری‌زومی کروموزوم ۲۱ ایجاد می‌شود). همچنین برخی از سرطان‌های خاص مربوط به جابه‌جایی در کروموزوم‌ها هستند. بسیاری از اختلالات دیگر انسانی در این رابطه کشف شده‌اند.

چرا واژگونی‌ها و جابه‌جایی‌های دوجانبه نسبت به انیوپلوئیدی، مضاعف‌شدگی‌ها، حذف‌شدگی‌ها و جابه‌جایی‌های یک‌جانبه، احتمالاً کمتر کشنده هستند؟

۵-۱۵ برخی از الگوهای وراثتی مغایر با وراثت استاندارد مندلی هستند

● در پستانداران، تأثیرات فنوتیپی برخی از ژن‌های خاص بسته به این است که ال از مادر یا از پدر به ارث رسیده باشد، پدیده‌ای که نقش‌پذیری نامیده می‌شود. نقش‌پذیری در هنگام تشکیل گامت‌ها رخ می‌دهد و موجب می‌شود تا یک ال (چه پدری و چه مادری) در آن زاده بیان نشود. بیشتر ژن‌های نقش‌پذیری که تاکنون شناخته شده‌اند مربوط به تکوین جنین هستند.

● وراثت صفاتی که توسط ژن‌های موجود در میتوکندری و کلروپلاست کنترل می‌شوند، منحصراً توسط والد ماده تعیین می‌شود زیرا سیتوپلاسم زیگوت توسط سیتوپلاسم تخمک تأمین می‌شود. برخی از بیماری‌هایی که بر روی دستگاه اسکلتی و عصبی اثر می‌گذارند به علت نقص در ژن‌های میتوکندریایی هستند که موجب می‌شوند تا سلول نتواند به میزان کافی ATP تولید کند.

توضیح دهید چرا نقش‌پذیری ژنومی و وراثت DNA میتوکندریایی و کلروپلاستی، استثنای وراثت استاندارد مندلی به‌حساب می‌آیند.

خود را بیازمایید

۱- مردی با بیماری هموفیلی (وابسته به جنس مغلوب) دارای یک دختر با ظاهری سالم است. این دختر با مردی که از این لحاظ سالم است ازدواج می‌کند. احتمال اینکه دختر حاصل از این ازدواج دارای هموفیلی باشد چقدر است؟ اگر این خانواده چهار پسر داشته باشد، احتمال اینکه تمام آنها بیماری هموفیلی داشته باشند چقدر است؟

۲- دیستروفی عضلانی سودوهایپرتروفیک، یک ناهنجاری ژنتیکی است که موجب از بین رفتن تدریجی عضلات می‌شود. این بیماری بیشتر در پسرای که از والدین به ظاهر سالم متولد شده‌اند دیده می‌شود و معمولاً موجب مرگ آنها در هنگام نوجوانی می‌گردد. عامل ایجاد این بیماری غالب است یا مغلوب؟ وراثت آن وابسته به جنس است یا اتوزومی؟ دلایل خود را شرح دهید، و همچنین توضیح دهید که چرا تقریباً هیچ‌گاه این بیماری در دختران دیده نمی‌شود؟

۳- یک مگس سرکه (که برای صفت بدن خاکستری و اندازه بال معمولی، هتروزیگوس است) با یک مگس سیاه با بال‌های وستیجیال آمیزش می‌کند. فراوانی فنوتیپی در زاده‌های آنها به‌صورت زیر است: نوع وحشی ۷۷۸، سیاه بال کوچک ۷۸۵، سیاه بال معمولی ۱۵۸، خاکستری بال کوچک ۱۶۲. فراوانی نوترکیبی بین ژن‌های رنگ بدن و اندازه‌ی بال چقدر است؟

۴- چه الگوی وراثتی موجب شد تا متخصصان علم ژنتیک به این فکر بیفتند که اختلالات وراثتی متابولیسم سلولی به‌خاطر نقص در ژن‌های میتوکندریایی هستند؟

۵- یک کاوشگر فضایی سیاره‌ای را یافت که در آن موجوداتی زندگی می‌کردند که دارای الگوهای وراثتی مشابه انسان‌ها بودند. سه صفت فنوتیپی قد (کوتاه = t ، بلند = T)، زوائد سر (فاقد شاخک = a ، دارای شاخک = A) و ظاهر بینی (سرپائین = s ، سربالا = S) را در نظر گرفتیم. از آنجایی که این موجودات، هوشمند (دارای شعور) نبودند محققان زمینی می‌توانستند برخی از آمیزش‌های کنترل‌شده را بر روی آنها انجام دهند و بر روی افراد هتروزیگوس آمیزش آزمون انجام دهند. حاصل این آمیزش‌ها برای افراد قدبلند هتروزیگوس شاخک‌دار چنین بود: بلند - شاخک‌دار ۴۶؛ کوتاه - شاخک‌دار ۷؛ کوتاه - بدون شاخک ۴۲؛ بلند - بدون شاخک ۵. و برای هتروزیگوس‌های دارای شاخک و دماغ سربالا چنین بود: دارای شاخک - دماغ سربالا ۴۷، دارای شاخک - دماغ سرپائین ۲، بدون شاخک - دماغ سرپائین ۴۸، بدون شاخک - دماغ سربالا ۳. فراوانی نوترکیبی در هر دو آمیزش را محاسبه کنید.

۶- با استفاده از اطلاعات مسأله ۵، دانشمندان یک آمیزش آزمون دیگر با استفاده از افرادی که برای صفت بلندی قد و شکل بینی هتروزیگوس بودند انجام دادند. زاده‌ها به صورت: بلند - بینی سربالا ۴۰، کوتاه - بینی سربالا ۹، کوتاه - بینی سرپائین ۴۲، بلند - بینی سرپائین ۹ بودند. فراوانی نوترکیبی را محاسبه کرده و با استفاده از پاسخ خود در سؤال ۵، ترتیب این سه ژن پیوسته را مشخص کنید.

۷- کوررنگی قرمز-سبز حاصل یک ال وابسته به جنس مغلوب است. یک مرد کوررنگ با زنی که پدر او نیز کوررنگ بوده ازدواج می‌کند.

احتمال اینکه آنها دختری کوررنگ داشته باشند چقدر است؟

احتمال اینکه پسر اول آنها کوررنگ باشد چقدر است؟

(توجه: ادبیات دو سؤال کمی با هم متفاوت است)

۸- در یک آمیزش، یک مگس سرکه وحشی (که برای رنگ خاکستری بدن و رنگ قرمز چشم هتروزیگوس است) با یک مگس سرکه سیاه با

۱۵- درختان موز تریپلوئید و بی‌دانه بوده و بنابراین عقیم هستند. یک توضیح ممکن برای این امر پیشنهاد کنید.

۱۶- ارتباط تکاملی

تصور می‌شود که کراسینگ اور، یا نوترکیبی، از نظر تکاملی سودمند است، زیرا به‌طور پیوسته ال‌های ژنتیکی را با هم مخلوط کرده و ترکیبات جدیدی را به‌وجود می‌آورد، که باعث وقوع فرایندهای تکاملی می‌شود. تا این اواخر تصور می‌شد که ژن‌های روی کروموزوم Y ممکن است تخریب شوند، زیرا این ژن‌ها فاقد ژن‌های هم‌تا بر روی کروموزوم X هستند تا با آن نوترکیبی انجام دهند. اما، هنگامی که کروموزوم Y توالی‌یابی شد، هشت ناحیهٔ بزرگ بر روی این کروموزوم شناسایی شدند که شبیه به یکدیگر بودند و بعضی از این ۷۸ ژن مضاعف شده‌اند (دیوید پاژ [David Page]، پژوهشگر کروموزوم Y آن را «عمارت آینه‌ها» نامیده است). فایدهٔ این نواحی چه می‌تواند باشد؟

۱۷- تحقیق علمی



پروانه‌ها دارای یک سیستم تعیین جنسیت X-Y هستند که با سیستم تعیین جنسیت انسان‌ها و مگس‌ها متفاوت است. پروانه‌های ماده ممکن است XY یا XO باشند، در حالی که پروانه‌های دارای دو یا تعداد بیشتری کروموزوم X نر هستند. این تصویر یک پروانهٔ

دوجنسی را نشان می‌دهد (فردی که نیمی نر [سمت چپ] و نیمی ماده [سمت راست] است). با توجه به اینکه تقسیم اول سلول تخم، جنین را به دو نیمهٔ راست و چپ آتی در پروانه تقسیم می‌کند، فرضیه‌ای را پیشنهاد کنید که توضیح می‌دهد چگونه جدا نشدن کروموزوم‌ها در طی میتوز اول ممکن است این پروانهٔ به‌ظاهر غیر معمول را به‌وجود آورد.

۱۸- دربارهٔ موضوع مطرح شده در زیر توضیح دهید

اساس ژنتیکی حیات ادامهٔ حیات به اطلاعات وراثتی به شکل DNA بستگی دارد. در یک متن کوتاه (۱۰۰ تا ۱۵۰ لغت)، ساختار و رفتار کروموزوم‌ها در گونه‌هایی که به دو طریق جنسی و غیرجنسی تولیدمثل می‌کنند را با توارث ارتباط دهید.

چشمان ارغوانی آمیزش می‌کند. زاده‌ها به صورت زیر بودند: نوع وحشی ۷۲۱، سیاه - ارغوانی ۷۵۱، خاکستری - ارغوانی ۴۹، سیاه - قرمز ۴۵. فراوانی نوترکیبی بین ژن‌های رنگ بدن و چشم چقدر است؟ با استفاده از اطلاعات سؤال ۳، برای مشخص کردن ترتیب ژن‌های رنگ بدن، اندازهٔ بال و رنگ چشم بر روی کروموزوم، چه مگس‌های سرکه‌ای (از لحاظ فنوتیپ و ژنوتیپ) را باید با هم آمیزش داد؟

۹- **ترسیم کنید** مگس سرکهٔ خالصی با بدن خاکستری و بال‌های کوتاه ($b^+ b^+ vg\ vg$) با مگس سرکهٔ خالصی با بدن سیاه و بال‌های طبیعی ($b\ b\ vg^+ vg^+$) آمیزش داده می‌شود. (a) کروموزوم‌های مگس‌های نسل P را رسم کنید، برای مگس خاکستری رنگ قرمز و برای مگس سیاه رنگ صورتی را به‌کار ببرید. موقعیت هر ال را نشان دهید. (b) کروموزوم‌های یک مگس F_1 را ترسیم کرده و ال‌های آن را مشخص کنید.

(c) فرض کنید روی یک مادهٔ F_1 آمیزش آزمون انجام شود. کروموزوم‌های فرزندان به‌وجود آمده را در یک جدول پانت رسم کنید. (d) با توجه به اینکه فاصلهٔ بین این دو ژن ۱۷ واحد نقشه‌ای است، نسبت‌های فنوتیپی این فرزندان را پیش‌بینی کنید.

۱۰ زن‌هایی که دارای یک کروموزوم X اضافی هستند (XXX)، سالم می‌باشند و از لحاظ فنوتیپی از زنان سالم XX غیرقابل تمایز می‌باشند. توضیح محتمل برای این امر چیست؟ چگونه می‌توانید توضیح خود را آزمایش کنید؟

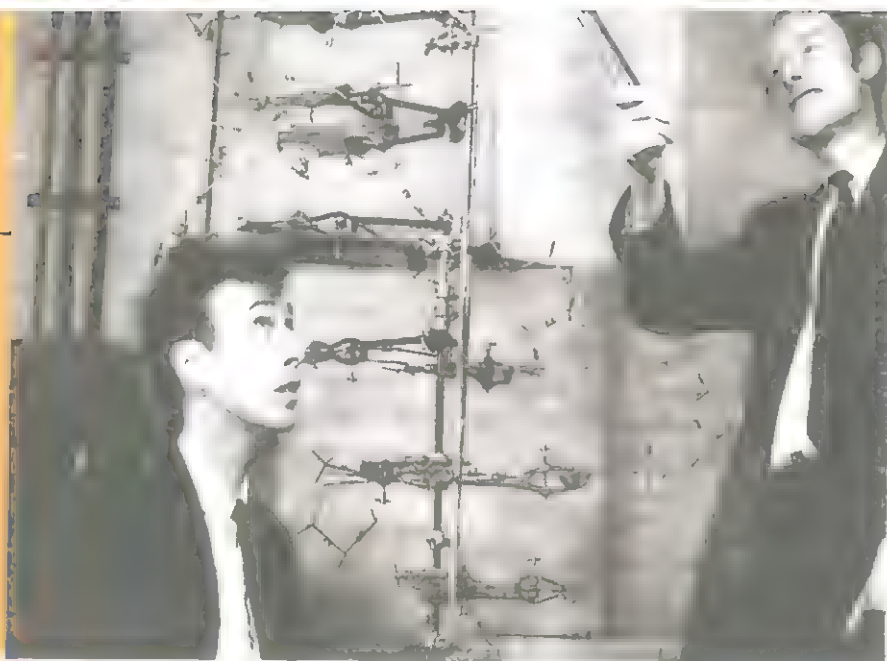
۱۱- ترتیب ژن‌های زیر را براساس فراوانی نوترکیبی آنها بر روی کروموزوم مشخص کنید: A-B ۸ واحد نقشه، A-C ۲۸ واحد نقشه، A-D ۲۵ واحد نقشه، B-C ۲۰ واحد نقشه، B-D ۳۳ واحد نقشه.

۱۲- فرض کنید که ژن‌های A و B به هم پیوسته هستند و ۵۰ واحد نقشه از هم فاصله دارند. جانوری که برای هر یک از این لوکوس‌های ژنی هتروزیگوس است را با جانوری که برای هر دوی اینها هوموزیگوس است آمیزش می‌دهیم. چه درصدی از زاده‌ها، فنوتیپ حاصل از کراسینگ اور را نشان می‌دهند؟ اگر نمی‌دانستید که ژن‌های A و B پیوسته هستند نتایج حاصل از این آمیزش را چگونه تفسیر می‌کردید؟

۱۳- دو ژن گیاهی که یکی مسئول آبی (B) یا سفید (b) بودن گلبرگ‌ها و دیگری مسئول مدور (R) یا بیضوی (r) بودن پرچم‌هاست، بر روی کروموزوم ۱۰ با فاصله از هم قرار دارند. گیاه آبی-بیضوی هوموزیگوس را با گیاه سفید-مدور هوموزیگوس آمیزش دادیم. زاده‌های نسل F_1 را با گیاهان سفید-بیضوی هوموزیگوس آمیزش دادیم. اگر در نسل F_2 ۱۰،۰۰۰ زاده حاصل شود، تعداد هر فنوتیپ را پیش‌بینی کنید.

۱۴- شما آمیزش‌هایی را برای دروزوفیلا طراحی کرده‌اید تا به‌وسیلهٔ آن فراوانی نوترکیبی برای ژن a را به‌دست آورید. این ژن بر روی کروموزومی که در شکل ۱۲-۱۵ نشان داده شده است قرار دارد. فراوانی نوترکیبی ژن a با لوکوس بال وستیجیال ۱۴٪ و با لوکوس چشمان قهوه‌ای ۲۶٪ است. مکان ژن a بر روی این کروموزوم کجاست؟

اساس مولکولی وراثت



◀ شکل ۱-۱۶ ساختار DNA چگونه تعیین شد؟

مفاهیم کلیدی

۱-۱۶ DNA ماده ژنتیک است

۲-۱۶ پروتئین‌های متعددی در همانندسازی و ترمیم DNA نقش دارند

۳-۱۶ یک کروموزوم شامل یک مولکول DNA است که توسط پروتئین‌ها بسته‌بندی شده است

نگاه کلی

نحوه اداره حیات

در آوریل ۱۹۵۳، جیمز واتسون و فرانسیس کریک، با ارائه‌ی مدل مارپیچ دوتایی برای ساختار دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید یا همان مولکول DNA، جهان علم را متحیر کردند. شکل ۱-۱۶ واتسون و کریک را در کنار مدل آنها از DNA، که از گوی و میله ساخته شده بود، نشان می‌دهد. پس از گذشت ۶۰ سال، مدل آنها از یک پیشنهاد نو، به یک تندیس در زیست‌شناسی نوین، تبدیل شده است. DNA، ماده وراثتی و معروف‌ترین مولکول زمان ما می‌باشد. عوامل وراثتی مندلی و ژن‌های مورگان در واقع از DNA ساخته شده‌اند. از نظر شیمیایی، محتوای ژنتیک شما، DNA ای است که از طریق ۴۶ کروموزوم از والدین خود به ارث برده‌اید و میتوکندری‌هایی که از مادر خود دریافت کرده‌اید.

در میان همه مولکول‌های طبیعی، توانایی نوکلئیک اسیدها در همانندسازی خود از مونومرهای سازنده، متحصربه‌فرد است. در واقع، شباهت فرزندان به والدین برپایه همانندسازی دقیق DNA و انتقال آن از یک نسل به نسل دیگر استوار است. اطلاعات وراثتی به زبان شیمیایی در DNA رمز می‌شوند و در همه سلول‌های بدن شما تکثیر می‌گردند. این برنامه DNA است که تکوین

بیوشیمیایی، آناتومیکی، فیزیولوژیکی و تا حدی ویژگی‌های رفتاری شما را هدایت می‌کند. در این فصل، شما یاد خواهید گرفت که چگونه زیست‌شناسان دریافتند DNA ماده ژنتیک است، چگونه واتسون و کریک ساختار آن را کشف کردند و چگونه سلول‌ها، DNAی خود (پایه مولکولی وراثت) را همانندسازی و ترمیم می‌کنند و در آخر خواهید دید که چگونه یک مولکول DNA توسط پروتئین‌ها در یک کروموزوم بسته‌بندی می‌شود.

۱-۱۶ DNA ماده ژنتیک است

امروزه، حتی دانش‌آموزان دبستانی نیز نام DNA را شنیده‌اند، و دانشمندان به‌طور روزمره DNA را در آزمایشگاه دستکاری می‌کنند و از آن برای تغییر ویژگی‌های وراثتی سلول‌ها استفاده می‌نمایند. با این حال، در اوایل قرن بیستم، شناسایی مولکول‌های وراثتی به‌عنوان چالشی بزرگ برای زیست‌شناسان مطرح بود.

جستجوی ماده ژنتیک: تحقیق علمی

وقتی که گروه تی. اچ. مورگان نشان دادند که ژن‌ها بر روی کروموزوم‌ها قرار گرفته‌اند (در فصل ۱۵ توضیح داده شد)، دو ترکیب شیمیایی کروموزوم - DNA و پروتئین - نامزدهایی مناسب برای ماده ژنتیک بودند. تا دهه ۱۹۴۰، بیشتر شواهد، تأییدکننده نامزدی پروتئین‌ها بود، مخصوصاً از آنجایی که بیوشیمی‌دانان پروتئین‌ها را به‌عنوان دسته‌ای از درشت‌مولکول‌ها با اعمال اختصاصی و تنوع زیاد معرفی کرده بودند که می‌توانست از ویژگی‌های اساسی ماده وراثتی باشد. علاوه بر این، درباره خواص شیمیایی و فیزیکی نوکلئیک اسیدها اطلاعات کمی وجود داشت تا بتواند توضیحی برای ویژگی‌های وراثتی متعدد جانداران فراهم کند. این دیدگاه به تدریج تغییر کرد، چون آزمایشی با میکروارگانیزم‌ها

تحقیق

شکل ۲-۱۶

آیا یک صفت ژنتیکی می تواند بین سویه های متفاوت باکتری منتقل شود؟

آزمایش: سویه های "S" (صاف) باکتری استرپتوکوکوس نومونیا بیماری زا هستند، زیرا این باکتری ها کیسولی دارند که آنها را در برابر سیستم دفاعی جانوران محافظت می کند. سویه های "R" (زبر) باکتری، فاقد کیسول و غیربیماری زا هستند. همچنان که در شکل زیر نشان داده شده است، گرینیت دو سویه را به موش ها تزریق کرد.



نتیجه گیری: گرینیت به این نتیجه رسید که باکتری های زنده R توسط یک ماده ناشناخته قابل توارث، به باکتری های بیماری زا S تغییر شکل یافته اند؛ این ماده از سلول های S مرده منتقل شده است.

منبع:

F. Griffith. The significance of pneumococcal types, *Journal of Hygiene* 27:113-159(1928)

چه می شد اگر؟

این آزمایش چگونه این احتمال را رد می کند که سلول های R کیسول های سلول های S مرده را استفاده کرده و بیماری زا شده اند؟

منجر به نتایج غیرمنتظره ای شد. در کارهای مندل و مورگان، یکی از عوامل اساسی در تعیین هویت ماده ژنتیک، انتخاب موجودات مناسب آزمایشگاهی بود. نقش DNA در وراثت، نخست از طریق بررسی باکتری ها و ویروس هایی که آنها را آلوده می کنند، آشکار شد، زیرا کار با این موجودات بسیار ساده تر از گیاه نخودفرنگی، مگس سرکه و یا انسان می باشد. در این بخش، برخی از جزئیات بررسی ماده ژنتیک را در قالب یک تحقیق علمی دنبال خواهیم کرد.

شواهدی برای این موضوع که DNA می تواند باکتری ها را ترانسفورم کند

کشف نقش ژنتیکی DNA به سال ۱۹۲۸ برمی گردد. فردریک گرینیت، پزشک بریتانیایی، درباره استرپتوکوکوس نومونیا تحقیق می کرد. این باکتری سبب ذات الریه در پستانداران می شود. گرینیت بر روی دو سویه (وارته) از این باکتری کار می کرد، یک سویه بیماری زا و سویه دیگر، غیربیماری زا (بی زیان) بود. او از این یافته متعجب شد که وقتی باکتری های بیماری زا را به وسیله حرارت می کشد و سپس بقایای آنها را با باکتری های غیربیماری زا زنده مخلوط می کند، بعضی از سلول های زنده بیماری زا می شوند (شکل ۲-۱۶). به علاوه، این ویژگی جدید باکتری های تغییر شکل یافته به زاده های آنها نیز منتقل می شود. واضح است که برخی از ترکیبات شیمیایی موجود در سلول های بیماری زا مرده سبب این تغییر ژنتیکی شده است، اگرچه هویت این ماده شیمیایی شناخته نشد. گرینیت این پدیده را ترانسفورماسیون^۱ نامید، که اکنون به عنوان تغییر در ژنوتیپ و فنوتیپ به دلیل جذب DNA خارجی توسط یک سلول تعریف می شود. (کاربرد کلمه ترانسفورماسیون نباید با تغییر یک سلول جانوری به یک نوع سلول سرطانی که در فصل ۱۲ توضیح داده شد، اشتباه شود).

کارهای گرینیت، صحنه را برای یک تحقیق چهارده ساله جهت تعیین ماده تغییردهنده توسط باکتری شناس آمریکایی، اُسوالد ایوری^۲، آماده کرد. ایوری انواع مولکول های مختلف را از باکتری های بیماری زا کشته شده با حرارت تخلیص کرد و سپس تلاش نمود تا باکتری های غیربیماری زا زنده را با هر یک از این مولکول ها تغییر شکل دهد که فقط DNA قادر به انجام این کار شد. سرانجام، در ۱۹۴۴، ایوری و همکارانش مک لین مک کارتی^۳ و کولین مک لود^۴، گزارش دادند که عامل تغییردهنده، DNA است.

- 1- Transformation
- 2- Oswald Avery
- 3- Maclyn McCarty
- 4- Colin MacLeod

T۲ یکی از چندین فاژی است که اشریشیا کلائی (*E. coli*) را آلوده می‌کند، این باکتری به‌طور طبیعی در رودهٔ پستانداران زندگی می‌کند. در آن زمان، زیست‌شناسان از قبل می‌دانستند که T۲، مشابه بیشتر ویروس‌های دیگر، تقریباً فقط از DNA و پروتئین تشکیل شده است. آنها همچنین می‌دانستند که فاژ T۲ می‌تواند به سرعت یک سلول *E. coli* را به یک کارخانهٔ تولیدکنندهٔ T۲ تبدیل کند به‌طوری که وقتی سلول پاره می‌شود، تعداد زیادی از نسخه‌های فاژ را آزاد می‌کند. T۲ بایستی به نحوی برنامهٔ سلول میزبان را تغییر دهد تا بتواند ویروس تولید کند. ولی کدام یک از ترکیبات ویروسی- پروتئین یا DNA - مسئول این کار است؟

هرشی و چیس پاسخ این سؤال را با طراحی یک آزمایش پیدا کردند. آزمایش نشان داد که در واقع، یکی از دو ترکیب T۲ در طی آلوده‌سازی وارد سلول *E. coli* می‌شود (شکل ۴-۱۶). آنها در آزمایش خود، از ایزوتوپ رادیواکتیو سولفور استفاده کردند تا پروتئین‌ها را در یک دسته از فاژهای T۲ نشان‌دار کنند و همچنین از ایزوتوپ رادیواکتیو فسفر برای نشان‌دار کردن DNA در دستهٔ دوم فاژها استفاده نمودند. از آنجایی که در پروتئین، گوگرد وجود دارد ولی در DNA یافت نمی‌شود، اتم‌های رادیواکتیو گوگرد فقط در پروتئین فاژ وارد می‌شوند. به‌طور مشابه، اتم‌های رادیواکتیو فسفر فقط DNA را نشان‌دار کردند، چون تقریباً همهٔ فسفر فاژ در DNAی آن است. سپس نمونه‌های مجزایی از سلول‌های غیررادیواکتیو *E. coli*، توسط این دو دسته فاژ T۲ آلوده شدند.

هرشی و چیس دریافتند که وقتی باکتری‌ها توسط فاژهای T۲ حاوی پروتئین نشان‌دار، آلوده شده باشند، بیشتر رادیواکتیویته در محلول بالایی است که در آن فاژها (ولی نه باکتری‌ها) وجود دارند. نتیجهٔ این آزمایش پیشنهاد کرد که پروتئین فاژ وارد سلول‌های میزبان نمی‌شود. اما، وقتی که باکتری‌ها توسط فاژهایی که DNAی آنها با رادیواکتیو نشان‌دار شده است، آلوده شده باشند، بیشتر رادیواکتیویته در رسوب زیرین است که حاوی باکتری میزبان می‌باشد. این نتیجه نشان داد که DNAی فاژ داخل سلول‌های میزبان می‌شود. علاوه بر این، وقتی که این باکتری‌ها به محیط کشت برمی‌گردند، آلودگی پخش می‌شود و *E. coli* فاژهایی را که حاوی مقداری فسفر رادیواکتیو هستند، آزاد می‌کند.

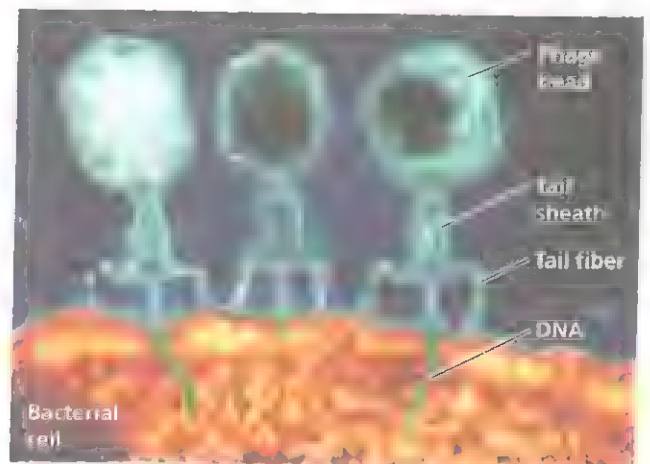
هرشی و چیس نتیجه گرفتند که در طی آلودگی، DNAی ویروس به درون سلول میزبان تزریق می‌شود. DNAی تزریق شده، اطلاعات ژنتیکی را حمل می‌کند که سلول‌های میزبان را وادار به تولید DNAی ویروسی جدید و پروتئین‌ها می‌کند. بنابراین، آزمایش هرشی - چیس شواهد مستدلی ارائه داد که نوکلئیک اسیدها (نه پروتئین‌ها)، مادهٔ وراثتی هستند (حداقل در ویروس‌ها).

کشف آنها بسیار با اهمیت بود ولی با تردید زیادی مواجه شد. تا اندازه‌ای این شک به دلیل این باور طولانی بود که پروتئین‌ها را نامزد بهتری برای مادهٔ ژنتیک می‌دانستند. علاوه بر این، بسیاری از زیست‌شناسان متقاعد نمی‌شدند که ژن‌های باکتریایی از نظر ترکیب و عمل شبیه به موجودات پیچیده‌تر باشد. اما دلیل اصلی برای ادامهٔ تردید آن بود که دربارهٔ DNA اطلاعات خیلی کمی وجود داشت.

شواهدی که نشان می‌دهد DNA ویروسی می‌تواند برای سلول‌ها برنامه‌ریزی کند

شواهد بیشتر جهت اثبات DNA به‌عنوان مادهٔ ژنتیک، از طریق مطالعهٔ ویروس‌هایی که باکتری‌ها را آلوده می‌کنند، فراهم شد (شکل ۳-۱۶). ویروس‌ها خیلی ساده‌تر از سلول‌ها هستند. یک ویروس شامل DNA (یا گاهی RNA) است که توسط یک پوشش محافظ که اغلب از نوع پروتئین‌های ساده می‌باشد، احاطه شده است. یک ویروس جهت تولیدمثل باید سلولی را آلوده کند و ماشین متابولیکی آن را در اختیار بگیرد.

ویروس‌هایی که باکتری‌ها را آلوده می‌کنند، به‌طور گسترده‌ای توسط محققان به‌عنوان ابزاری در ژنتیک مولکولی استفاده می‌شوند. این ویروس‌ها، باکتریوفاژ^۱ (به معنی باکتری‌خوار)، یا فقط فاژ^۲ نامیده می‌شوند. در ۱۹۵۲، آلفرد هرشی^۳ و مارتا چیس^۴ آزمایش‌هایی انجام دادند که نشان می‌داد مادهٔ ژنتیک فاژ معروف به T۲، DNA است.



◀ شکل ۳-۱۶ آلودگی یک سلول باکتریایی توسط ویروس‌ها. T۲ و فاژهای وابسته، به سلول میزبان می‌چسبند و مادهٔ ژنتیک خود را تزریق می‌کنند. بخش‌های سر و دم در سطح خارجی باکتری باقی می‌مانند (TEM رنگی).

- 1- Bacteriophage
- 2- Phage
- 3- Alfred Hershey
- 4- Martha Chase

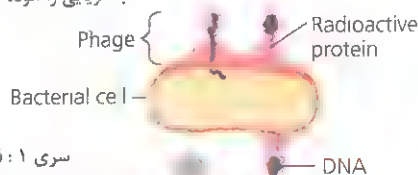
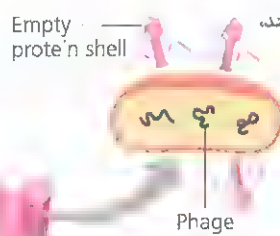
شکل ۴-۱۶ تحقیق

ماده ژنتیک فاز T۲ DNA است یا پروتئین؟

آزمایش: آلفرد هرشی و مارتا چیس از سولفور و فسفر رادیواکتیو به ترتیب برای ردیابی سرنوشت پروتئین و DNA فازهای T۲ استفاده کردند. این فاز سلول‌های باکتریایی را آلوده می‌کند.

- (۱) فازهایی که به طریق رادیواکتیو نشان‌دار شده بودند، با باکتری‌ها مخلوط شدند. این فازها سلول‌های باکتریایی را آلوده کردند.
- (۲) در یک هم‌زن، این مخلوط هم‌زد شد تا بخش‌های فازی از سلول‌های باکتریایی جدا شوند.

- (۳) این مخلوط سانتریفیوژ شد و باکتری‌ها در ته لوله آزمایش یک رسوب تشکیل دادند؛ فازهای آزاد و قسمت‌های فازی که سبک‌تر هستند، در مایع رویی معلق ماندند.
- Radioactivity (phage protein) in liquid



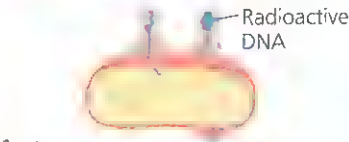
- سری ۱: فازها با سولفور رادیواکتیو (^{35}S) کشت داده شدند. ^{35}S وارد پروتئین‌های فازی می‌شود (صورتی).



Centrifuge



- (۴) رادیواکتیویته رسوب و مایع رویی اندازه‌گیری شد.
- Pellet (bacterial cell's and contents)



- سری ۲: فازها با فسفر رادیواکتیو (^{32}P) کشت داده شدند. ^{32}P وارد DNA فازی می‌شود (آبی).



Centrifuge



- Radioactivity (phage DNA) in pellet

نتایج: هنگامی که پروتئین‌ها نشان‌دار شدند، رادیواکتیویته در بیرون سلول باقی ماند؛ اما وقتی که DNA نشان‌دار شد، رادیواکتیویته درون سلول یافت شد. سلول‌های باکتریایی که DNA رادیواکتیو فاز را داشتند، فازهای جدیدی با مقداری فسفر رادیواکتیو آزاد کردند.

نتیجه‌گیری: DNA فاز برخلاف پروتئین وارد سلول باکتریایی شد. هرشی و چیس نتیجه گرفتند که DNA، به‌عنوان ماده ژنتیکی فاز T۲ عمل می‌کند.

منبع:

A.D. Hershey and M. Chase, Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage, *physiology* 36:39-56 (1952)

چه می‌شود اگر؟ اگر پروتئین‌ها اطلاعات ژنتیکی را حمل می‌کردند، این نتایج چه فرقی می‌کرد؟

شواهد بیش‌تر مبنی بر اینکه DNA ماده ژنتیک است

شواهد دیگر برای این که DNA ماده ژنتیک است از آزمایشگاه بیوشیمی‌دانی به‌نام اروین چارگاف به‌دست آمد. قبلاً پی برده بودند که DNA پلی‌مری از نوکلئوتیدهاست. هر نوکلئوتید شامل سه بخش است: یک باز آلی نیتروژن‌دار (حاوی نیتروژن)، یک قند ۵ کربنی به‌نام دئوکسی‌ریبوز، و یک گروه فسفات (شکل ۵-۱۶). باز آلی می‌تواند آدنین (A)، تیمین (T)، گوانین (G)، یا سیتوزین باشد.

چارگاف ترکیب بازهای DNA را در تعدادی از موجودات مختلف بررسی کرد. در ۱۹۵۰، او گزارش داد که ترکیب بازهای DNA از یک گونه به گونه دیگر متفاوت است. برای مثال، ۳۰/۳ درصد از نوکلئوتیدهای DNA انسان، باز آلی A دارد، درحالی‌که DNA باکتری *E. coli* دارای فقط ۲۶ درصد باز آلی A است. این مدرک که DNA در بین گونه‌ها، دارای تنوع است، DNA را نامزدی قابل قبول برای ماده ژنتیک ساخت.

ساختن یک مدل ساختاری برای DNA:

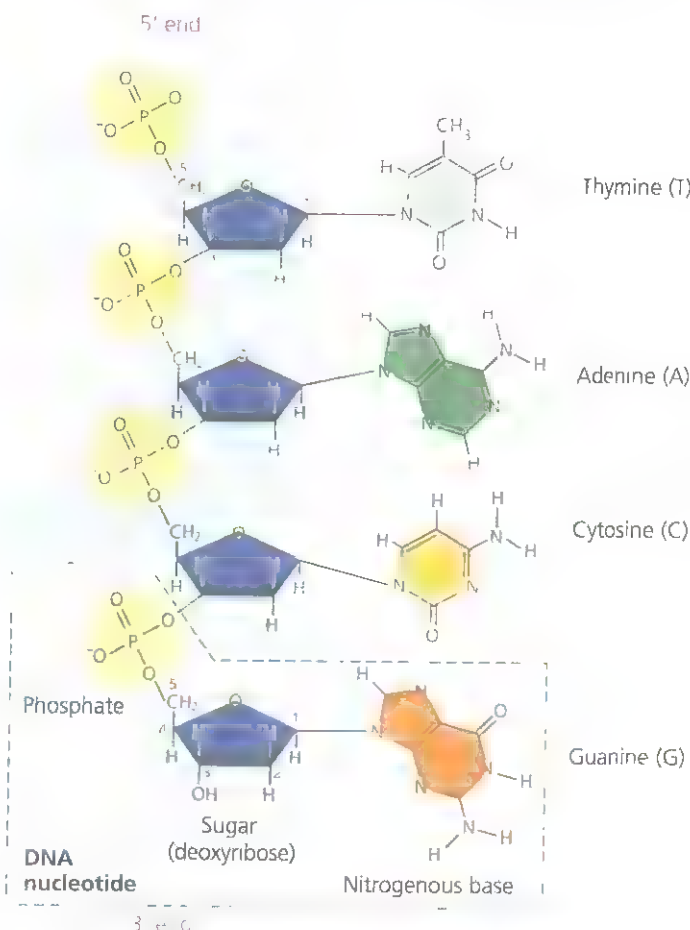
تحقیق علمی

زمانی که بیشتر زیست‌شناسان متقاعد شدند که DNA ماده ژنتیک است، رقابتی برای تعیین اینکه چگونه ساختار این مولکول نقش ژنتیکی آن را توضیح می‌دهد، سرگرفت. در اوایل دهه ۱۹۵۰، آرایش پیوندهای کووالانسی در یک پلی‌مر نوکلئیک اسید به خوبی شناخته شد (شکل ۵-۱۶ را ببینید)، و پژوهشگران بر روی کشف ساختار سه‌بعدی DNA متمرکز شدند. از بین دانشمندانی که روی این مسأله کار می‌کردند، لینوس پاولینگ در کالیفرنیا، موریس ویلکینز و روزالین فرانکلین در لندن بودند، اما دو دانشمند تقریباً ناشناس در آن زمان به پاسخ درست رسیدند - جیمز واتسون و کریک انگلیسی.

همکاری برای حل مسأله ساختار DNA از زمانی شروع شد که واتسون سفری به دانشگاه کمبریج داشت. در آنجا کریک ساختار پروتئین را با روش کریستالوگرافی اشعه X بررسی می‌کرد (شکل ۲۴-۵ را ببینید). واتسون هنگام بازدید از آزمایشگاه موریس ویلکینز در کالج سلطنتی لندن، یک تصویر پراش اشعه X از مولکول DNA را که حاصل کار همکار ویلکینز، یعنی روزالین فرانکلین بود، مشاهده کرد (شکل ۶a-۱۶). تصاویری که توسط کریستالوگرافی اشعه X حاصل می‌شود، شکل واقعی مولکول‌ها نیستند. نقاط و لکه‌های موجود در شکل ۶b-۱۶ حاصل پراکنده شدن (انحراف) اشعه X ضمن عبور از رشته‌های DNA خالص بودند. واتسون با نوعی از الگوی پراش اشعه X که مولکول‌های مارپیچ ایجاد می‌کنند، آشنا بود. بررسی تصویر پراش اشعه X از DNA فرانکلین، نه فقط به واتسون

Sugar-phosphate backbone

Nitrogenous bases



◀ شکل ۵-۱۶ ساختار یک رشته DNA هر نوکلئوتید (مونومر) شامل یک باز نیتروژن‌دار (A, T, C یا G)، قند دیوکسی‌ریبوز (آبی)، و یک گروه فسفات (زرد) است. فسفات یک نوکلئوتید به قند نوکلئوتید مجاور متصل می‌شود، در نتیجه، یک «اسکلت» از فسفات‌ها و قندهای متناوب ایجاد می‌شود که در آن از قندها، بازها خارج شده‌اند. رشته پلی‌نوکلئوتیدی دارای قطبیت از انتهای ۵' (با گروه فسفات) به انتهای ۳' (با گروه OH-) می‌باشد. ۵' و ۳' اشاره به شماره‌های اختصاصی کربن‌ها در حلقه قند دارد.

چارگراف، همچنین یک نظم خاص در نسبت بازهای نوکلئوتیدی یافت. در DNA هر گونه‌ای که او مطالعه می‌کرد، تعداد آدنین‌ها تقریباً برابر با تعداد تیمین‌ها و تعداد گوانین‌ها تقریباً برابر با تعداد سیتوزین‌ها بود. برای مثال، در DNA انسان، چهار باز آلی با این درصدها وجود دارد: $A = 30\%$ ، $T = 30\%$ ، $G = 19\%$ و $C = 19\%$.

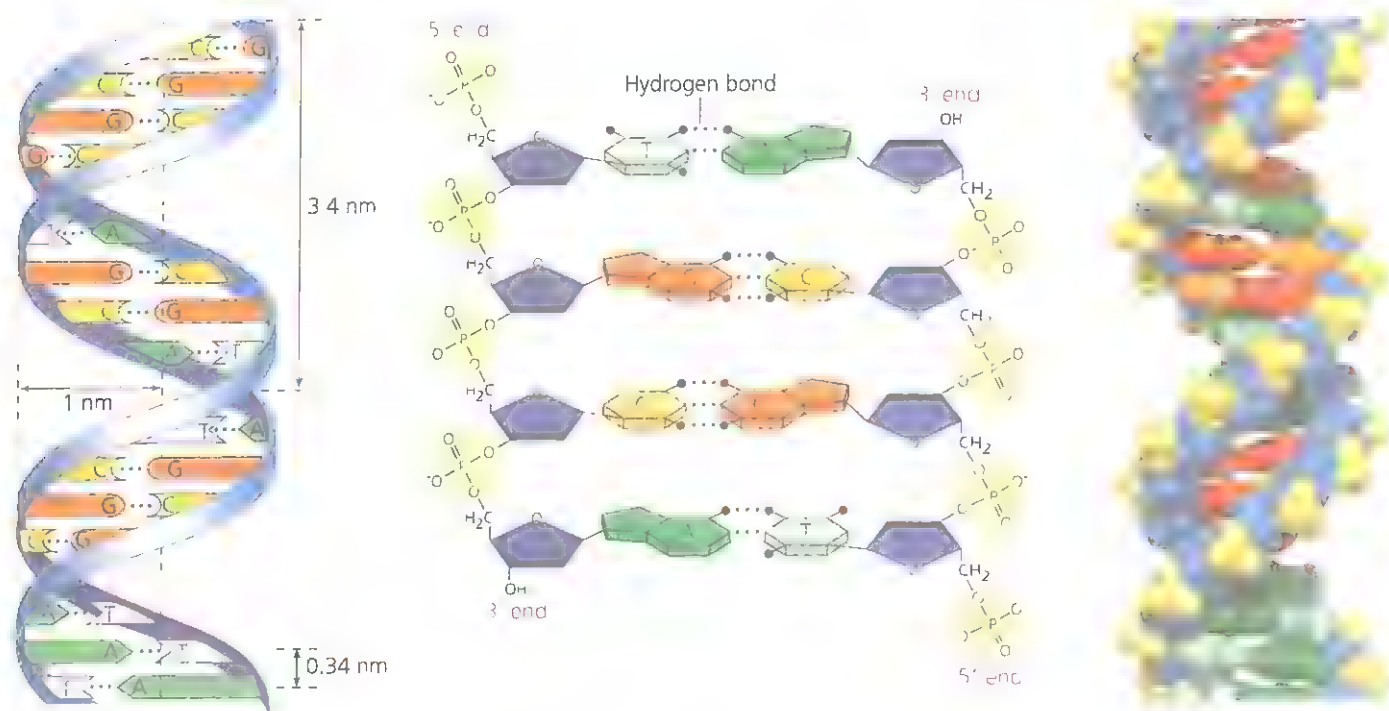
این دو یافته تحت عنوان قوانین چارگراف معروف شدند: (۱) ترکیب بازی در بین گونه‌ها متفاوت است، و (۲) در درون یک گونه، تعداد بازهای A و T برابر می‌باشند و تعداد بازهای G و C نیز با هم برابر هستند. اساس این قوانین تا کشف مارپیچ مضاعف، بدون توجه ماند.



(a) Rosalind Franklin

(b) Franklin's X-ray diffraction photograph of DNA

◀ شکل ۶-۱۶ روزالین فرانکلین و تصویر پراش اشعه X از DNA توسط او. فرانکلین، یک تصویر کریستالوگرافی اشعه X ایجاد نمود که واتسون و کریک برای استنباط ساختار مارپیچ دوتایی DNA از آن استفاده کردند.



شکل ۷-۱۶ مارپیچ دوتایی. (a) ویژگی‌های

کلیدی ساختار DNA «نوارها» در این شکل، اسکلت‌های قند-فسفات دو رشته DNA را نشان می‌دهند. مارپیچ «راست‌گرد» است، یعنی در جهت بالا، به‌طرف راست می‌چرخد. دو رشته توسط پیوندهای هیدروژنی که بین

بازهای نیتروژنی وجود دارند به یکدیگر اتصال یافته‌اند. بازها در داخل مارپیچ دوتایی جفت می‌شوند. (b) ساختار شیمیایی جزئی، برای وضوح، در این ساختار شیمیایی جزئی، دو رشته DNA به‌صورت مارپیچ باز شده، نشان داده شده است. دقت کنید که دو رشته ناهمسو هستند، یعنی آنها در دو جهت مختلف جهت‌یابی کرده‌اند. (c) مدل فضا

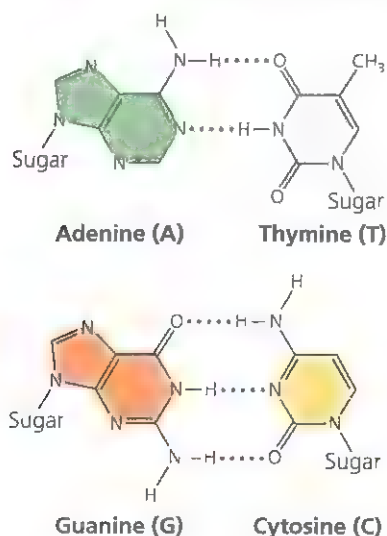
پرکن. در این مدل کامپیوتری، روی هم قرار گرفتن جفت‌بازها مشخص است. نیروهای واندروالس بین جفت‌بازها، نقش اصلی را در نگه‌داشتن مولکول برعهده دارند.

آنها در جهات مخالف هم قرار دارند (شکل ۷-۱۶ را ببینید). شما می‌توانید این مدل را به‌صورت یک نردبان تصور کنید. نرده‌ها معادل اسکلت قند - فسفات می‌باشند و پله‌ها جفت‌بازها را نشان می‌دهند. حال نردبان را حول یک محور پیچ‌خورده، تصور کنید. اطلاعات اشعه X فرانکلین تأکید داشت که مارپیچ، هر ۳/۴ نانومتر، یک دور کامل در راستای طول خود می‌چرخد. جفت‌بازها، دقیقاً ۳/۴ نانومتر از هم فاصله دارند پس ده جفت‌باز در هر دور مارپیچ وجود دارد.

بازهای نیتروژنی مارپیچ دوتایی در یک ترکیب اختصاصی، جفت می‌شوند: آدنین (A) با تیمین (T)، و گوانین (G) با سیتوزین (C). عمدتاً از طریق آزمون و خطا بود که واتسون و کریک به این مشخصه کلیدی DNA رسیدند. در ابتدا، واتسون تصور می‌کرد که بازهای همانند، باهم جفت می‌شوند، برای مثال A با A و C با C. اما، این مدل با اطلاعات اشعه X که پیشنهاد می‌کرد مارپیچ دوتایی قطر یکسانی دارد، هم‌خوانی نداشت. چرا این اطلاعات با جفت‌شدن

فهماند که شکل DNA مارپیچ است، بلکه او را قادر ساخت تا به قطر مارپیچ و فاصله بین بازهای نیتروژنی پی ببرد. الگوی موجود در تصویر پیشنهاد می‌کرد که مارپیچ از دو رشته ساخته شده است، و این با مدل سرشته‌ای لینوس پاولینگ که به تازگی پیشنهاد داده بود، در تضاد بود. حضور دو رشته با هم، اصطلاح مارپیچ دوتایی را به مولکول DNA داده است (شکل ۷-۱۶).

واتسون و کریک شروع به ساختن مدل‌هایی از یک مارپیچ دوتایی نمودند تا اندازه‌گیری‌های اشعه X و شیمی DNA را تأیید نماید. آنها یک گزارش سالیانه از خلاصه کار فرانکلین را خوانده بودند که نتیجه گرفته بود اسکلت قند - فسفات در سطح خارجی مارپیچ دوتایی قرار دارد. این وضعیت رضایت‌بخش بود، زیرا بازهای نیتروژنی آب‌گریز را در داخل مولکول قرار می‌داد و بدین نحو از محلول آبی اطراف دور می‌ماند. واتسون یک مدل که در آن بازهای نیتروژنی به طرف داخل مولکول قرار گرفته‌اند ارائه داد. در این مدل، دو ستون قند و فسفات ناهمسو هستند، یعنی زیرواحدهای



◀ شکل ۸-۱۶ جفت شدن بازها در DNA. جفت بازهای نیتروژنی در یک مارپیچ دوتایی DNA توسط پیوندهای هیدروژنی به یکدیگر متصل می‌شوند، چنان‌که در اینجا نشان داده شده است.

*مقاله مدل مولکولی آنها را برای DNA گزارش می‌داد: مارپیچ دوتایی که از آن زمان به بعد تندیس زیست‌شناسی مولکولی شده است. زیبایی مدل در این بود که ساختار DNA یک مکانیسم پایه‌ای را برای همانندسازی آن پیشنهاد می‌کرد.

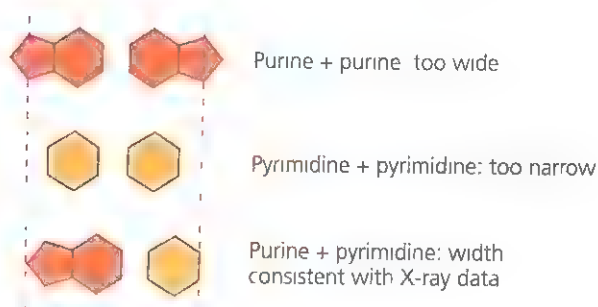
پرسش‌های مبحث ۱-۱۶

۱. درصد نوکلئوتیدها در DNA یک مگس سرکه به صورت زیر است: A ۲۷/۳٪، T ۲۷/۶٪، G ۲۲/۵٪ و C ۲۲/۵٪. چگونه این مقادیر، قوانین چارگاف را اثبات می‌کنند؟

۲. یک توالی پلی‌نوکلئوتیدی مانند GAATTC را در نظر بگیرید، آیا می‌توانید انتهای ۵' آن را مشخص کنید؟ اگر خیر، چه اطلاعات دیگری نیاز دارید تا انتهای آن را مشخص کنید؟ (شکل ۵-۱۶ را ببینید.)

۳. **چه می‌شود اگر؟** اگر تراسفورماسیون در آزمایش گریبیت رخ نمی‌داد، نتایج چه تغییری می‌کرد؟ توضیح دهید. برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

بازهای همانند هم‌خوانی نداشت؟ آدنین و گوانین پورینی هستند، بازهای نیتروژنی که دو حلقه آلی دارند. در عوض، سیتوزین و تیمین متعلق به گروهی از بازهای آلی‌اند که به‌عنوان پیریمیدین شناخته می‌شوند، این بازها یک حلقه دارند. بنابراین، پورین‌ها (A و G) تقریباً دو برابر پیریمیدین‌ها (C و T) قطر دارند. یک جفت پورین - پورین پهن‌تر و یک جفت پیریمیدین - پیریمیدین باریک‌تر از قطر ۲- نانومتری مارپیچ دوتایی است. همیشه یک پورین با یک پیریمیدین جفت می‌شود و در نتیجه قطری یکسان حاصل می‌شود:



واتسون و کریک استدلال نمودند که جفت‌شدن اختصاصی بازها، بایستی توسط ساختار بازها تعیین شده باشد. هر باز آلی گروه‌های شیمیایی جانبی دارد که می‌تواند با باز آلی مناسب پیوند هیدروژنی دهند: آدنین می‌تواند با تیمین (و فقط تیمین) دو پیوند هیدروژنی تشکیل دهد؛ گوانین با سیتوزین (و فقط سیتوزین) سه پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهد. به اختصار A با T، و G با C جفت می‌شود (شکل ۸-۱۶).

مدل واتسون و کریک قوانین چارگاف را توجیه می‌کرد. هرکجا در یک رشته مولکول DNA، یک A باشد، در رشته مقابل یک T وجود دارد و همیشه گوانین در یک رشته با سیتوزین در رشته مکمل جفت می‌شود. بنابراین، در DNA هر جاندار، مقدار آدنین برابر با مقدار تیمین و مقدار گوانین برابر با مقدار سیتوزین است. اگرچه، قوانین جفت شدن بازها، نحوه قرارگیری بازهای نیتروژنی را نشان می‌دهد که پله‌های مارپیچ دوتایی را تشکیل می‌دهند، اما ترتیب آنها در طول یک رشته DNA محدودیت ندارد. توالی خطی چهار باز آلی می‌تواند متفاوت باشد و ترتیب‌های بی‌شماری را ایجاد کند، هر زن یک نظم منحصر به فرد یا توالی بازی خاصی دارد.

در آوریل ۱۹۵۳، واتسون و کریک جهان علم را با یک مقاله کوتاه یک‌صفحه‌ای در مجله بریتانیایی نیچر شگفت‌زده کردند.

* J. D. Watson and F. H. C. Crick, "Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribonucleic acids," *Nature* 171:737-738 (1953).



(a) مولکول والدینی، دو رشته مکمل از DNA دارد. هر باز توسط پیوند هیدروژنی با شریک اختصاصی خود جفت می‌شود، A با T و C با G.

(b) اولین مرحله در همانندسازی، جدا شدن دو رشته DNA از یکدیگر است. اکنون هر رشته والدینی به‌عنوان یک الگو به کار می‌رود تا ترتیب نوکلئوتیدها را در طول رشته جدید مکمل تعیین کند.

(c) نوکلئوتیدهای مکمل به هم متصل می‌شوند تا اسکلت‌های قند-فسفات رشته‌های جدید را تشکیل بدهند. هر مولکول DNA «دختر» شامل یک رشته والدینی و یک رشته جدید است.

◀ **شکل ۹-۱۶ یک مدل برای همانندسازی DNA.** در این تصویر ساده، یک قطعه کوتاه از مارپیچ DNA باز شده که به ساختار یک نردبان شباهت دارد. نرده‌های نردبان، اسکلت‌های قند-فسفات دو رشته DNA و پله‌ها جفت‌بازهای نیتروژنی هستند. شکل‌های ساده، نماد چهار نوع باز می‌باشند. رنگ آبی تیره، رشته‌های DNA موجود در مولکول والدینی و رنگ آبی روشن، DNA ی تازه سنتز شده را نشان می‌دهد.

یک مولکول داشتیم، پس توالی جفت‌بازها دقیقاً همانندسازی شده‌اند*.

شکل ۹-۱۶، ایده اصلی واتسون و کریک را نشان می‌دهد. برای ساده‌تر کردن آن، ما فقط بخش کوچکی از مارپیچ دوتایی را به شکل پیچ‌نخورده نشان می‌دهیم. توجه کنید که اگر شما یکی از دو رشته DNA در شکل ۹۸-۱۶ را بپوشانید، باز هم می‌توانید بازهای آن رشته را با رجوع به رشته پوشیده‌نشده و قوانین جفت‌شدن بازها، تعیین کنید. دو رشته مکمل یکدیگر هستند؛ هر رشته، اطلاعات لازم برای بازسازی رشته دیگر را ذخیره می‌کند. وقتی که سلولی یک مولکول DNA را کپی می‌کند، هر رشته DNA را به‌عنوان یک الگو برای تعیین ترتیب نوکلئوتیدها در رشته جدید مکمل به کار می‌برد. نوکلئوتیدها در طول رشته الگو برحسب قوانین جفت‌شدن بازها قرار گرفته و به هم متصل می‌شوند تا رشته‌های جدید را ایجاد کنند. هرجا که یک مولکول مارپیچ دوتایی DNA در شروع فرایند همانندسازی باشد، به زودی به دو مولکول تبدیل می‌شود، که هر کدام یک کپی کامل از مولکول «والد» می‌باشند. مکانیسم کپی‌برداری، مانند استفاده از نگاتیو عکاسی است که یک تصویر مثبت می‌سازد و این تصویر می‌تواند به‌طور معکوس برای ساختن یک تصویر منفی مورد استفاده قرار گیرد، و غیره.

۲-۱۶ پروتئین‌های متعددی در همانندسازی و ترمیم DNA نقش دارند

ارتباط بین ساختار و عمل در مارپیچ دوتایی روشن است. ایده جفت‌شدن بازهای اختصاصی که در DNA وجود دارد، فکر ابتکاری بود که واتسون و کریک را به مدل صحیح مارپیچ دوتایی هدایت کرد. در همان زمان، آنها به اهمیت عملی قوانین جفت‌شدن بازها پی بردند. آنها مقاله مشهور خود را با این جمله پایان دادند: «این موضوع از نظر ما دور نمانده است که جفت‌شدن اختصاصی بازها، مستقیماً مکانیسم ممکن را برای تکثیر ماده ژنتیک پیشنهاد می‌کند». در این بخش، شما اصل اساسی همانندسازی DNA را به همراه جزئیات مهم این فرایند خواهید آموخت.

اصل اساسی: جفت‌شدن بازها با یک رشته الگو

در دومین مقاله، واتسون و کریک فرضیه خود را در مورد چگونگی همانندسازی DNA ارائه دادند:

هم‌اکنون مدل ما برای دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید، در واقع یک جفت الگو است که هر کدام مکمل دیگری می‌باشد. ما تصور می‌کنیم که قبل از همانندسازی، پیوندهای هیدروژنی شکسته می‌شوند، پیچ‌خوردگی دو زنجیره از بین می‌رود و دو زنجیره از یکدیگر جدا می‌شوند. سپس هر زنجیره به‌عنوان یک الگو برای تشکیل یک زنجیره جدید مکمل خود عمل می‌کند. بنابراین، ما نهایتاً دو جفت زنجیره خواهیم داشت، درحالی‌که ما قبلاً فقط

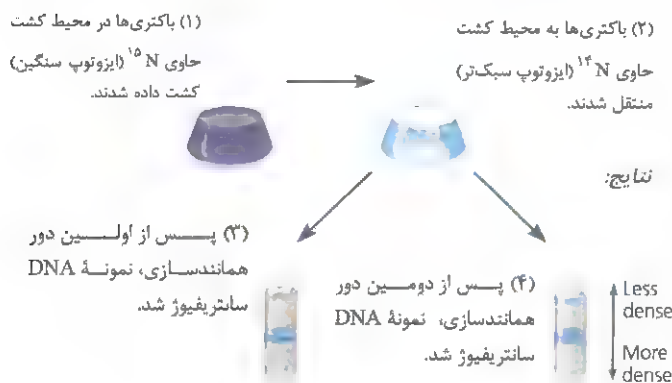
* F. H. C. Crick and J. D. Watson, "The Complementary Structure of Deoxyribonucleic Acid." Proc. Roy. Soc. (A) 223: 80 (1954).

تحقیق

شکل ۱۶-۱۱

همانندسازی DNA از کدام مدل پیروی می‌کند: حفظ‌شده، نیمه‌حفظ‌شده، یا پراکنده؟

آزمایش: ماتیو مزلسون و فرانکلین استال، باکتری‌های *E. coli* را برای چندین نسل در یک محیط مایع حاوی پیش‌سازهای نوکلئوتیدی که با یک ایزوتوپ سنگین نیتروژن، ^{15}N ، نشان‌دار شده بودند، کشت دادند. باکتری‌ها از نیتروژن سنگین در DNA خود استفاده کردند. سپس این دانشمندان باکتری‌ها را به محیط حاوی ایزوتوپ سبک‌تر نیتروژن، ^{14}N ، انتقال دادند. هرکدام از DNAهای جدید که باکتری‌ها سنتز کرده بودند، سبک‌تر از DNA والدینی بودند که در محیط کشت ^{15}N ساخته شده بود. دو نمونه DNA را این محیط کشت برداشته شد، یکی ۲۰ دقیقه و دیگری ۴۰ دقیقه بعد از نخستین و دومین همانندسازی. مزلسون و استال با سانتریفیوژ کردن DNA استخراج شده از باکتری‌ها، چگالی DNAهای مختلف را می‌توانستند تشخیص بدهند.



نتیجه‌گیری: مزلسون و استال نتایج آزمایش خود را با نتایجی که برای هرکدام از سه مدل در شکل ۱۶-۱۰ پیش‌بینی شده بود، مقایسه کردند. اولین همانندسازی در محیط ^{14}N ، یک باند هیبرید (^{15}N - ^{14}N) ایجاد کرد. این نتیجه مدل حفظ شده را رد کرد. در دومین همانندسازی، هم باند سبک و هم باند هیبرید DNA ایجاد شد، این نتیجه مدل پراکنده را رد کرد و مدل نیمه‌حفظ‌شده را تأیید نمود.

Predictions: First replication Second replication

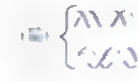
Conservative model



Semiconservative model



Dispersive model



منبع:

چه می‌شد اگر؟ اگر مزلسون و استال قبل از نمونه‌گیری، ابتدا این سلول‌ها را در محیط حاوی ^{14}N کشت داده بودند و سپس آنها را به محیط حاوی ^{15}N منتقل کرده بودند، نتیجه آن آزمایش چه می‌شد؟



شکل ۱۶-۱۰ سه مدل مختلف از همانندسازی DNA. هر قطعه کوتاه

از ماریج دوتایی، DNAی داخل یک سلول را نشان می‌دهد. با یک سلول والد شروع و DNA را برای دو نسل از سلول‌ها دنبال می‌کنیم، یعنی دو چرخه همانندسازی DNA. DNAی تازه‌ساز آبی روشن است.

این مدل از همانندسازی، تا چند سال پس از انتشار ساختار DNA، آزمایش نشده باقی ماند. آزمایش‌های لازم به نظر ساده ولی در عمل مشکل بود. مدل واتسون و کریک پیش‌بینی می‌کند که وقتی ماریج دوتایی همانندسازی می‌کند، هر یک از دو مولکول دختر، یک رشته قدیمی از مولکول والد و یک رشته تازه‌ساز دارند. این مدل نیمه‌حفظ‌شده می‌تواند از مدل حفظ‌شده تشخیص داده شود، مدلی که در آن پس از فرایند همانندسازی، مولکول والد دوباره تشکیل می‌شود (یعنی، مولکول والد حفظ شده است). با وجود این، در مدل سومی که همانندسازی پراکنده نامیده شد، همه چهار رشته مولکول DNA، پس از همانندسازی، ترکیبی از DNA قدیمی و تازه‌ساز دارند (شکل ۱۶-۱۰). اگرچه مکانیسم‌های همانندسازی حفظ‌شده و پراکنده طرح ساده‌ای نیست، ولی این مدل‌های احتمالی باقی ماندند تا اینکه دانشمندان توانستند

۴۶ مولکول DNA در درون هسته خود دارد. یک مولکول مارپیچ دوتایی طویل در هر کروموزوم وجود دارد. در کل، این DNAها حدود شش میلیارد جفت باز دارند، که هزار برابر بیش تر از DNAی است که در سلول باکتریایی یافت می شود. اگر ما نمادهای یک حرفی را برای این بازها (A, G, C و T) به اندازه حروفی که شما اکنون در حال مطالعه آن هستید چاپ می کردیم، یعنی اطلاعات شش میلیارد جفت بازی موجود در یک سلول دیپلوئید انسان، در حدود ۱۲۰۰ کتاب به ضخامت این صفحه را پر می کرد. با وجود این، یک سلول برای کپی کل این مقدار DNA، فقط چند ساعت وقت صرف می کند. همانندسازی این مقدار هنگفت اطلاعات ژنتیکی با خطای ناچیزی انجام می شود - تقریباً یک نوکلئوتید در ده میلیارد نوکلئوتید. همانندسازی DNA با این سرعت و دقت قابل ملاحظه است.

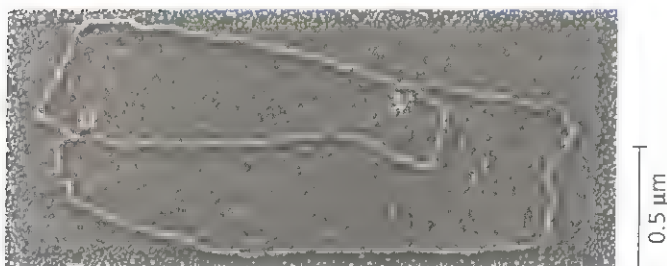
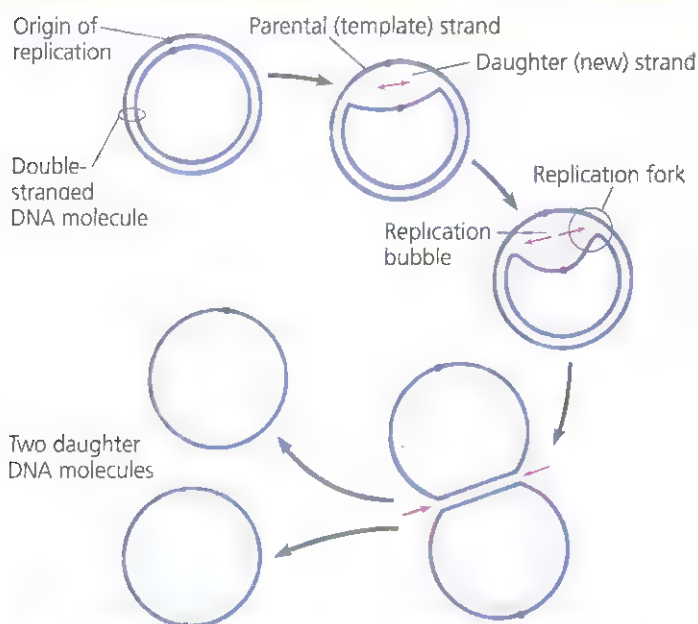
آنها را رد کنند. سرانجام، در اواخر دهه ۱۹۵۰، ماتیو مزلسون و فرانکلین استال با ابداع آزمایش هایی این سه فرضیه را امتحان کردند. آزمایش های آنها مدل همانندسازی نیمه حفظ شده را که توسط واتسون و کریک پیش بینی شده بود، تأیید کرد (شکل ۱۱-۱۶). اصل اساسی همانندسازی DNA دقیق و ساده است. با وجود این، بعضی از فرایندهای اصلی درگیر در همانندسازی از نظر بیوشیمیایی پیچیده است، همان طور که ما اکنون می بینیم.

همانندسازی DNA در یک نگاه دقیق تر

باکتری *E. coli* یک کروموزوم منفرد با حدود ۴/۶ میلیون جفت نوکلئوتید دارد. در محیط مساعد، یک سلول *E. coli* در کمتر از یک ساعت، این DNA را کپی کرده و تقسیم می شود تا دو سلول دختر یکسان از نظر ژنتیکی ایجاد شود. هر سلول شما،

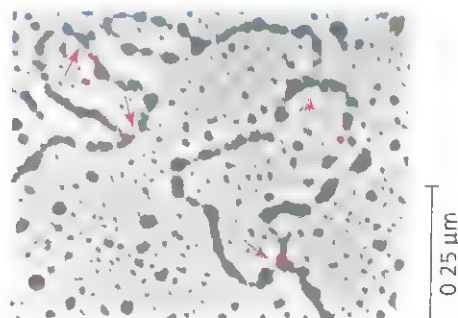
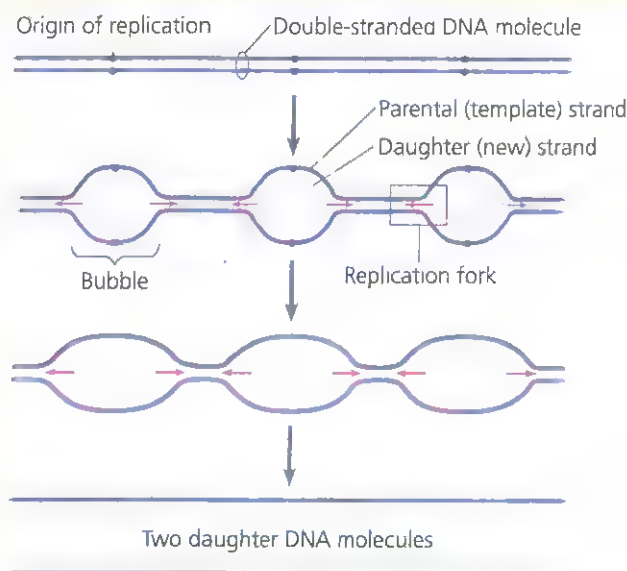
◀ شکل ۱۲-۱۶ محل های شروع همانندسازی در *E. coli* و یوکاریوت ها. پیکان های قرمز حرکت چنگال های همانندسازی و همچنین جهت کلی همانندسازی DNA در هر حباب را مشخص می کنند.

(a) Origin of replication in an *E. coli* cell

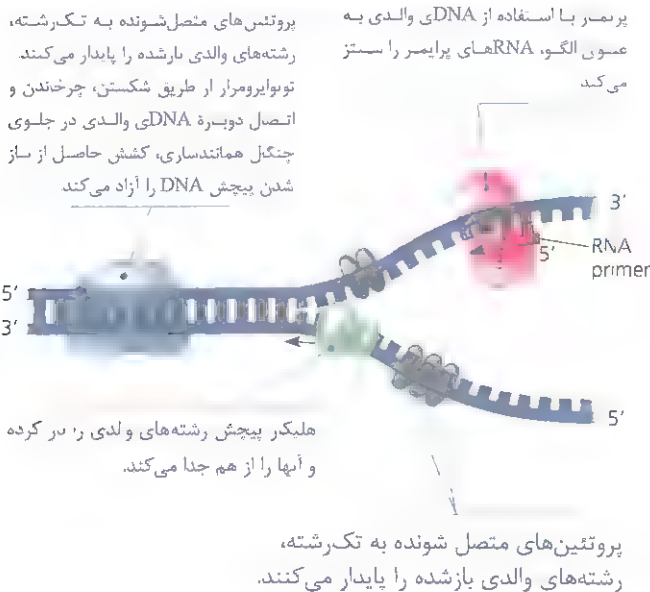


(a) در کروموزوم حلقوی *E. coli*، تعداد زیادی از باکتری های دیگر، فقط یک محل شروع همانندسازی وجود دارد. رشته های والد در محل شروع همانندسازی از هم باز می شوند و یک حباب همانندسازی با دو چنگال همانندسازی تشکیل می دهند. همانندسازی در هر دو جهت پیشرفت می کند تا زمانی که چنگال ها در دو طرف به هم برسند و دو مولکول DNAی دختر ایجاد شود. تصویر میکروسکوپ الکترونی، یک کروموزوم باکتریایی را با یک حباب همانندسازی نشان می دهد.

(b) Origins of replication in a eukaryotic cell



(b) در هر کروموزوم خطی یوکاریوتی، همانندسازی DNA زمانی که حباب های همانندسازی در محل های متعددی از مولکول DNAی غول پیکر تشکیل شوند، شروع می شود. همانندسازی از هر دو طرف پیشرفت می کند و حباب ها بزرگ تر می شوند. سرانجام حباب ها با هم تلاقی می کنند و ساخت رشته دختر پایان می پذیرد. تصویر میکروسکوپ الکترونی، سه حباب همانندسازی را در طول DNAی یک سلول کشت داده شده هاستر چینی نشان می دهد.



◀ **شکل ۱۳-۱۶** بعضی از پروتئین‌هایی که در شروع همانندسازی DNA دخیلند. پروتئین‌های مشابهی در هر دو چنگال همانندسازی موجود در یک حباب همانندسازی فعالیت می‌کنند. برای سادگی بیشتر فقط یک چنگال نشان داده شده است.

قسمت از هم باز شده DNA والدی اکنون آماده است تا به‌عنوان الگو برای ساخت رشته‌های DNA مکمل مورد استفاده قرار گیرد. اما آنزیم‌هایی که ساخت DNA را برعهده دارند نمی‌توانند ساخت یک پلی‌نوکلئوتید را آغاز کنند. آنها تنها قادرند که نوکلئوتیدها را به زنجیره‌ای که از قبل موجود است اضافه کنند. رشته نوکلئوتیدی اولیه که در طول ساخت DNA تولید می‌شود، در حقیقت، یک زنجیره کوتاه از RNA است نه DNA. این رشته RNA پرایمر^۲ نامیده می‌شود و توسط آنزیم پریماز^۳ ساخته می‌شود (شکل ۱۳-۱۶ را ببینید). پریماز، ساخت RNA را از یک نوکلئوتید واحد شروع می‌کند و در هر زمان یک نوکلئوتید به آن اضافه می‌کند و از رشته DNA به‌عنوان الگو استفاده می‌نماید. پرایمر تکمیل‌شده حدود ۵ تا ۱۰ نوکلئوتید طول دارد و با رشته الگو جفت است. رشته DNA جدید از انتهای ۳' پرایمر شروع می‌شود.

ساخت یک رشته DNA تازه

آنزیم‌های DNA پلی‌مراز، با افزودن نوکلئوتیدها به زنجیره موجود قبلی، رشته جدید را سنتز می‌کنند. چندین DNA پلی‌مراز مختلف در *E. coli* وجود دارد. اما به‌نظر می‌رسد دوتا از این آنزیم‌ها در همانندسازی DNA، نقش اصلی دارند: DNA پلی‌مراز III و

بیش از یک دوجین آنزیم و پروتئین‌های دیگر در همانندسازی DNA مشارکت دارند. درباره عملکرد «ماشین همانندسازی» در پروکاریوت‌ها نسبت به یوکاریوت‌ها شناخت بیش‌تری داریم. ما مراحل اساسی همانندسازی را برای *E. coli* شرح خواهیم داد به جز مواردی که استثنا می‌باشند. دانشمندان بر مبنای آنچه که درباره همانندسازی DNA آموخته‌اند، پیشنهاد می‌کنند که بیشتر این فرایند، اساساً در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها مشابه است.

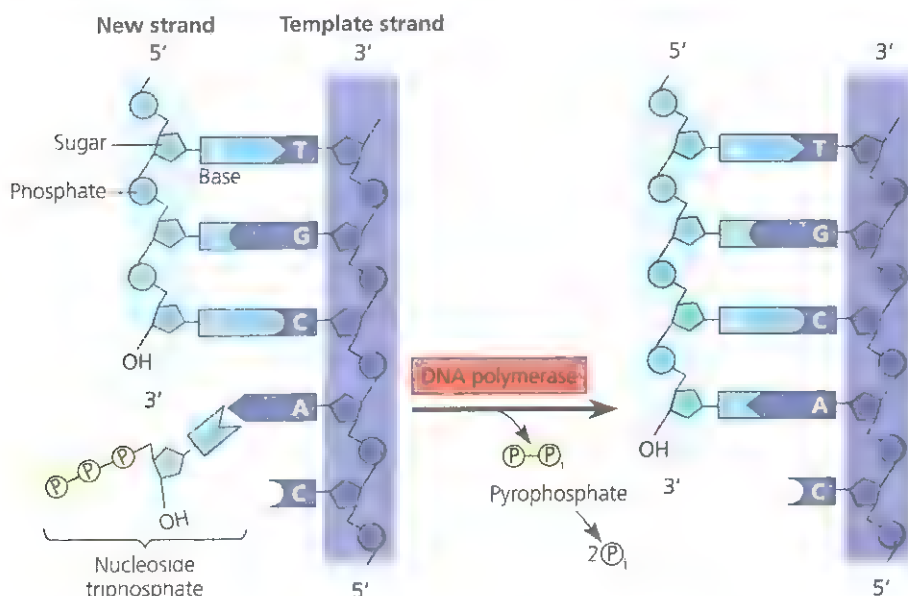
محل آغاز همانندسازی

همانندسازی مولکول DNA در مکان‌های ویژه‌ای شروع می‌شود که به آن، محل آغاز همانندسازی می‌گویند. محل آغاز همانندسازی، رشته کوتاهی از DNA است که توالی خاصی از نوکلئوتیدها را دارد. کروموزوم *E. coli*، همانند بسیاری از کروموزوم‌های باکتریایی، حلقوی است و یک محل آغاز همانندسازی دارد. پروتئین‌هایی که همانندسازی DNA را شروع می‌کنند، این توالی را تشخیص داده و به DNA اتصال می‌یابند، سپس دو رشته DNA را از یکدیگر جدا می‌کنند و یک «حباب» همانندسازی را به‌وجود می‌آورند. سپس همانندسازی DNA در هر دو جهت پیش می‌رود تا اینکه کل مولکول کپی شود (شکل ۱۲a-۱۶). برخلاف کروموزوم باکتریایی، یک کروموزوم یوکاریوتی ممکن است صدها یا هزاران محل آغاز همانندسازی داشته باشد. چندین حباب همانندسازی ایجاد می‌شوند و سرانجام درهم ادغام می‌گردند. بنابراین، کپی‌برداری مولکول‌های طولی به سرعت انجام می‌گیرد (شکل ۱۲b-۱۶). مشابه باکتری‌ها، همانندسازی DNA یوکاریوتی از هر محل آغاز همانندسازی، در دو جهت پیش می‌رود.

در هر انتهای یک حباب همانندسازی، یک چنگال همانندسازی وجود دارد که یک ناحیه Y-شکل است، که در آن رشته‌های والدی DNA در حال باز شدن هستند. پروتئین‌های مختلفی در باز کردن رشته‌های DNA ایفای نقش می‌کنند (شکل ۱۳-۱۶). هلیکازها آنزیم‌هایی هستند که مارپیچ دوگانه DNA را در محل چنگال همانندسازی از هم باز می‌کنند و آنها را آماده می‌کنند تا به‌عنوان رشته الگو مورد استفاده قرار بگیرند. بعد از باز شدن رشته‌های والد، پروتئین‌های متصل‌شونده به تک‌رشته، به رشته‌های DNA جفت‌نشده متصل می‌شوند و آنها را پایدار می‌کنند. از هم باز شدن رشته‌های DNA باعث می‌شود تا پیچش DNA در جلوی چنگال همانندسازی بیشتر شود. توپوایزومراز^۱ از طریق شکستن، چرخاندن و دوباره متصل کردن رشته‌های DNA، باعث باز شدن این پیچش می‌شود.

2- Primer
3- Primase

1- Topoisomerase



◀ شکل ۱۴ ۱۶ الحاق یک نوکلئوتید به یک رشته DNA. DNA پلی‌مراز، یک نوکلئوزید تری‌فسفات را به انتهای ۳' یک رشته DNA در حال رشد، اضافه می‌کند.

با استفاده از این طرح توضیح دهید که وقتی می‌گوییم هر رشته DNA جهت‌دار است، منظورمان چیست.

انرژی‌زا است و انرژی واکنش پلی‌مریزاسیون را تأمین می‌کند (شکل ۱۴-۱۶).

طویل شدن ناهمسو

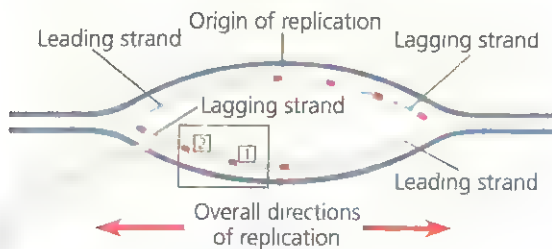
همان‌طور که در سراسر این فصل اشاره کردیم، دو انتهای یک رشته DNA متفاوت هستند (شکل ۵-۱۶ را ببینید). علاوه بر این، دو رشته مولکول DNA در یک مارپیچ دوتایی، ناهمسو هستند، یعنی آنها در جهت‌های مختلفی نسبت به هم جهت‌یابی کرده‌اند (شکل ۱۴-۱۶ را ببینید). مسلماً، دو رشته جدیدی که در طی همانندسازی DNA ساخته می‌شوند نیز بایستی نسبت به رشته‌های الگوی خود ناهمسو باشند.

چگونه ساختار ناهمسوی مارپیچ دوتایی بر همانندسازی اثر می‌گذارد؟ DNA پلی‌مرازها نوکلئوتیدها را فقط به انتهای ۳' آزاد رشته در حال رشد اضافه می‌کنند و هرگز به انتهای ۵' اضافه نمی‌کنند (شکل ۱۴-۱۶ را ببینید). بنابراین، یک رشته جدید می‌تواند فقط در جهت ۳' → ۵' طویل شود. اجازه دهید با توجه به این جهت سنتز، یک چنگال همانندسازی را بررسی کنیم (شکل ۱۵-۱۶). DNA پلی‌مراز III در طول یک رشته الگو حرکت می‌کند و به‌طور پیوسته یک رشته مکمل جدید را الزاماً در جهت ۳' → ۵' می‌سازد. DNA پلی‌مراز صرفاً در چنگال همانندسازی روی رشته الگو قرار می‌گیرد و همان‌طور که چنگال پیش می‌رود، این آنزیم نیز به‌طور پیوسته، نوکلئوتیدها را به رشته مکمل اضافه می‌کند. رشته‌ای از DNA که توسط این مکانیسم سنتز می‌شود، رشته رهبر^۱ نامیده می‌شود.

DNA پلی‌مراز I شرایط همانندسازی در یوکاریوت‌ها با حداقل یازده نوع DNA پلی‌مراز مختلفی که تاکنون کشف شده‌اند، پیچیده‌تر است. اگرچه، اصول عمومی همانندسازی یکسان است.

اغلب DNA پلی‌مرازها احتیاج به یک پرایمر و یک رشته DNA الگو دارند تا نوکلئوتیدهای مکمل را در امتداد رشته الگو قرار دهند. در *E. coli*، DNA پلی‌مراز III (به‌طور خلاصه DNA pol III نوشته می‌شود) یک نوکلئوتید DNA ای را به RNA پرایمر می‌افزاید و سپس افزودن نوکلئوتیدهای مکمل رشته الگوی DNA والدی را به انتهای در حال رشد رشته جدید DNA ادامه می‌دهد. سرعت طویل شدن حدود ۵۰۰ نوکلئوتید در ثانیه در باکتری‌ها و حدود ۵۰ نوکلئوتید در ثانیه در سلول‌های انسانی است. هر نوکلئوتیدی که به یک رشته DNA در حال رشد اضافه می‌شود، در حقیقت یک نوکلئوزید تری‌فسفات است که یک نوکلئوزید (یک قند و یک باز آلی) با سه گروه فسفات دارد. شما تاکنون با چنین مولکولی به نام ATP (آدنوزین تری‌فسفات؛ شکل ۸-۸ را ببینید) مواجه شده‌اید. تنها تفاوت بین ATP و نوکلئوزید تری‌فسفاتی که نوکلئوتید آدنین‌دار را برای DNA تأمین می‌کند، در جزء قندی می‌باشد، که در DNA، قند دئوکسی‌ریبوز، ولی در ATP، ریبوز است. همانند ATP، مونومرهای تری‌فسفاته مورد استفاده برای سنتز DNA، از نظر شیمیایی واکنش‌پذیرند، زیرا دنباله تری‌فسفاتی آنها به سبب داشتن بارهای منفی، ناپایدار هستند. وقتی که هر مونومر به انتهای یک رشته در حال رشد اتصال می‌یابد، آن مونومر دو گروه از فسفات‌ها را به‌صورت یک مولکول پیروفسفات (P_i P_i) از دست می‌دهد. سپس پیروفسفات هیدرولیز می‌شود تا دو مولکول فسفات غیرآلی (P_i) را بدهد. این واکنش

Overview



(۱) پرایمر، نوکلئوتیدهای RNA

را به هم متصل کرده و پرایمر را می‌سازد

Template strand

(۲) DNA pol III، نوکلئوتیدهای DNA را به این پرایمر افزوده و قطعه اکازاکی ۱ را می‌سازد.

RNA primer for fragment 1

(۳) DNA pol III، پس از اینکه به RNA پرایمر سمت راست رسید، از رشته الگو جدا می‌شود.

Okazaki fragment 1

RNA primer for fragment 2

Okazaki fragment 2

(۴) پرایمر قطعه ۲ ساخته می‌شود، DNA pol III، نوکلئوتیدهای DNA را به آن می‌افزاید، هنگامی که DNA pol III به پرایمر قطعه ۱ برسد، جدا می‌شود.

(۵) DNA pol I، نوکلئوتیدهای DNA را به انتهای ۳' قطعه ۲ افزوده و به جای RNA پرایمر، DNA قرار می‌دهد.

(۶) DNA لیگاز بین این DNA

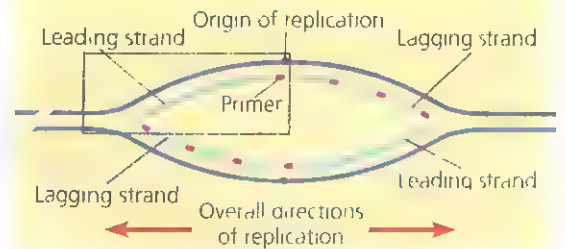
تازه‌ساز و DNA قطعه ۱، پیوند برقرار می‌کند.

(۷) اکنون رشته پیرو در این ناحیه، به طور کامل همانندسازی شده است.

Overall direction of replication

شکل ۱۶ سنتر رشته پیرو.

Overview



(۱) پس از اینکه RNA پرایمر ساخته شد، DNA pol III سنتز رشته رهبر را آغاز می‌کند.

Origin of replication

Parental DNA

RNA primer

"Sliding clamp"

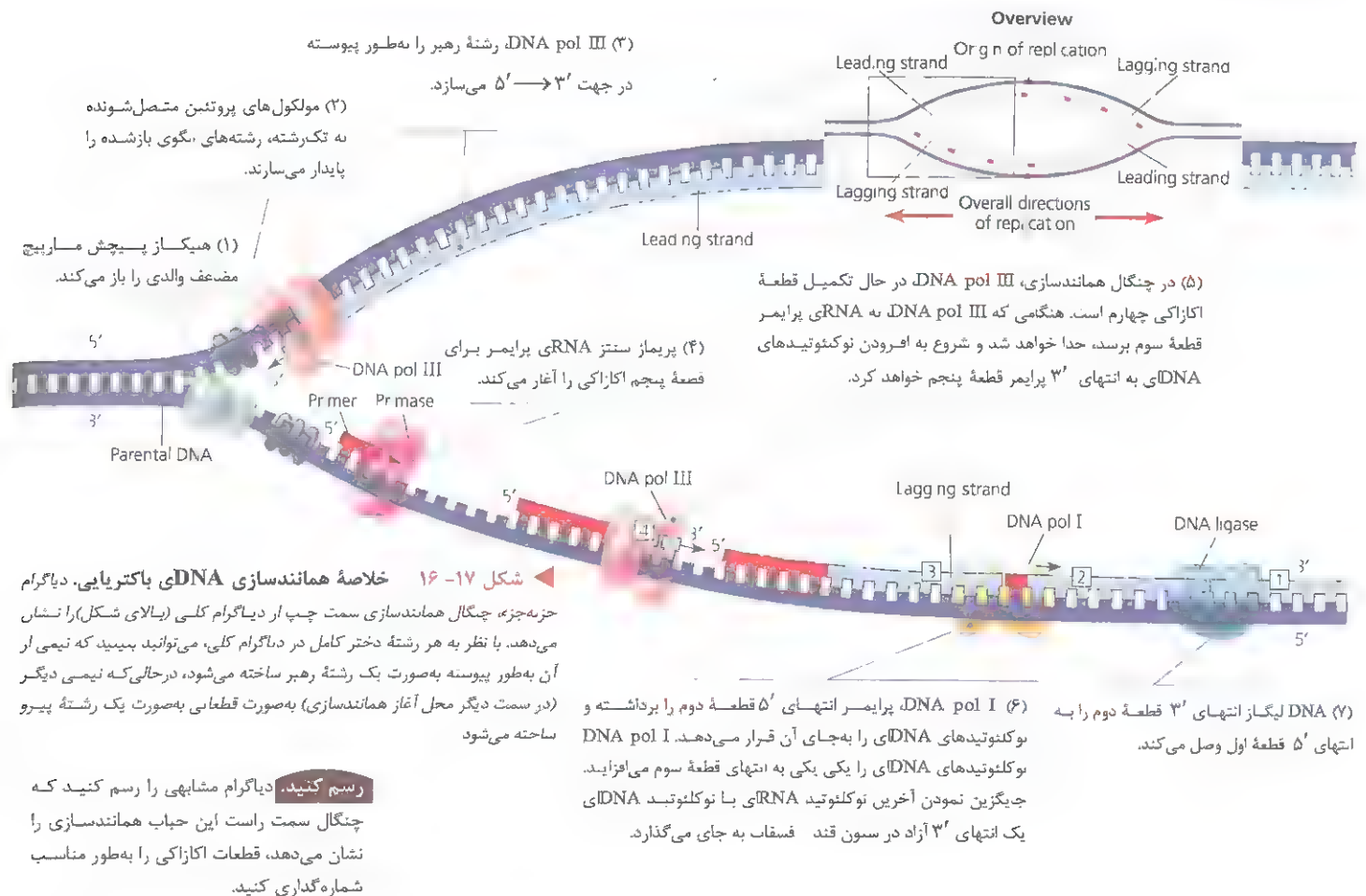
DNA pol III

(۲) با پیشروی چنگال همانندسازی، رشته رهبر به طور پیوسته در جهت ۵' → ۳' امتداد می‌یابد.

شکل ۱۵-۱۶ سنتز رشته رهبر طی همانندسازی DNA. این طرح بر روی چنگال همانندسازی سمت چپ، نشان داده شده در جعبه نگاه کلی، تمرکز کرده است. پلی‌مراز III (DNA pol III) ارتباط تنگاتنگی با پروتئینی به نام «گیره لغزنده» دارد که مارپیچ مضاعف تازه‌ساز را مانند یک حلقه احاطه می‌کند. این گیره لغزنده DNA پلی‌مراز را در طول رشته DNA الگو جابه‌جا می‌کند.

برای طول شدن رشته جدید دیگر DNA در جهت ۵' → ۳'، بایستی DNA پلی‌مراز III برخلاف جهت حرکت چنگال همانندسازی، در طول رشته الگوی دیگر، حرکت کند. رشته‌ای از DNA که بدین صورت ساخته می‌شود، رشته پیرو^۱ نامیده می‌شود. برخلاف رشته رهبر که به طور پیوسته طول می‌گردد، رشته پیرو به صورت یک سری قطعات سنتز می‌شود. وقتی که یک حباب همانندسازی به اندازه کافی باز می‌شود، یک مولکول DNA پلی‌مراز III به الگوی رشته پیرو می‌پیوندد و از چنگال همانندسازی دور می‌شود تا یک قطعه کوتاه از DNA را سنتز کند. همچنان که حباب رشد می‌کند، دیگر قطعات رشته پیرو نیز می‌توانند با روش مشابهی

1- Lagging strand



شکل ۱۶ ۱۷ همانندسازی DNA را به‌طور خلاصه نشان می‌دهد. قبل از ادامه دادن بحث به دقت آنها را مطالعه کنید.

کمپلکس همانندسازی DNA

بسیار مناسب و مرسوم است که مولکول‌های DNA پلی‌مراز را به‌عنوان لوکوموتیوهای در نظر بگیریم که در طول یک «خط راه‌آهن» DNA در حال حرکت‌اند، اما این مدل به دو دلیل مهم نادرست است. نخست، پروتئین‌هایی که در همانندسازی DNA مشارکت دارند، در واقع تشکیل یک ترکیب بزرگ به‌نام «ماشین همانندسازی DNA» را می‌دهند. میانکنش‌های پروتئین-پروتئین، کارایی این ماشین را بالا می‌برد؛ برای مثال، زمانی که هلیکاز در تماس با پریماز است، سریع‌تر کار می‌کند. دوم، احتمالاً ماشین همانندسازی DNA در طی فرایند همانندسازی، ثابت است. در سلول‌های یوکاریوتی ممکن است چندین نسخه از ماشین به‌صورت کارخانه‌هایی گروه‌بندی شده باشند که احتمالاً به ماتریکس هسته (یک شبکه از رشته‌هایی که در سراسر داخل هسته گسترده شده‌اند) متصل‌اند. مطالعات اخیر

ساخته شوند. این قطعات رشته پیرو، بعد از آنکه توسط دانشمندان ژاپنی کشف شدند، قطعات اکازاکی نامیده می‌شوند. این قطعات در حدود ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ نوکلئوتید در *E. coli* و ۱۰۰ تا ۲۰۰ نوکلئوتید در یوکاریوت‌ها طول دارند.

شکل ۱۶-۱۶ مراحل ساخت رشته پیرو را نشان می‌دهد. با آنکه فقط یک پرایمر روی رشته رهبر نیاز است، هر قطعه اکازاکی روی رشته پیرو باید پرایمر جداگانه‌ای داشته باشد (مراحل ۱ و ۴). پس از آنکه DNA پلی‌مراز III یک قطعه اکازاکی را تشکیل داد (مراحل ۲ تا ۴)، یک DNA پلی‌مراز دیگر، یعنی DNA پلی‌مراز I، نوکلئوتیدهای RNA پرایمر را با نوکلئوتیدهای DNA جایگزین می‌کند (مرحله ۵). ولی DNA پلی‌مراز I نمی‌تواند آخرین نوکلئوتید این قطعه DNA را به اولین نوکلئوتید قطعه اکازاکی که پرایمر آن به تازگی جایگزین شده است، متصل کند. یک آنزیم دیگر، به‌نام DNA لیگاز، این کار را انجام می‌دهد. یعنی اسکلت‌های قند-فسفات تمام قطعات اکازاکی را به هم متصل می‌کند تا یک رشته پیوسته DNA ایجاد شود (مرحله ۶).

نوکلئوتیدهای اشتباه جفت شده را که در اثر خطاهای همانندسازی ایجاد شده‌اند، حذف کرده و جایگزین می‌کنند. پژوهشگران اهمیت چنین آنزیم‌هایی را زمانی مشخص کردند که دریافتند یک نقص وراثتی در یکی از این آنزیم‌ها، با شکلی از سرطان کولون مرتبط است. ظاهراً، این نقص اجازه می‌دهد تا خطاهای مولد سرطان با سرعتی بالاتر از حد معمول در DNA تجمع یابند.

حفظ اطلاعات ژنتیکی رمز شده در DNA، نیازمند ترمیم دائمی آسیب‌های وارد به DNA می‌باشد. مولکول‌های DNA همان‌طور که ما در فصل ۱۷ بحث خواهیم کرد، همواره در معرض آسیب‌های شیمیایی و فیزیکی قرار دارند. به‌علاوه، بازهای DNA اغلب در شرایط طبیعی سلولی متحمل تغییرات شیمیایی خودبه‌خودی می‌شوند. اگرچه، تغییر در DNA، قبل از آنکه جهش‌های خودبه‌خودی تثبیت شوند، تصحیح می‌شود. هر سلول به‌طور دائم اطلاعات ژنتیکی خود را کنترل و ترمیم می‌کند. چون ترمیم DNA آسیب‌دیده برای بقای یک جاندار خیلی با اهمیت است، پس تعجب‌آور نیست که آنزیم‌های ترمیمی متفاوتی تکامل یافته باشند. در حدود ۱۰۰ آنزیم در *E. coli* و ۱۳۰ آنزیم ترمیمی در انسان‌ها تاکنون شناسایی شده‌اند.

اغلب سیستم‌های ترمیم DNA آسیب‌دیده، از جفت شدن بازها در ساختار DNA سود می‌برند. معمولاً، بخشی از یک رشته که آسیب دیده، توسط یک آنزیم برش‌دهنده DNA - نوکلئاز - برداشته می‌شود و فضای خالی حاصل، با استفاده از رشته غیرآسیب‌دیده به‌عنوان الگو، پر می‌گردد. آنزیم‌های DNA پلی‌مراز و DNA لیگاز در پر کردن فضای خالی نقش دارند. این نوع ترمیم DNA، ترمیم برش نوکلئوتیدی^۲ نامیده می‌شود (شکل ۱۹، ۱۶).

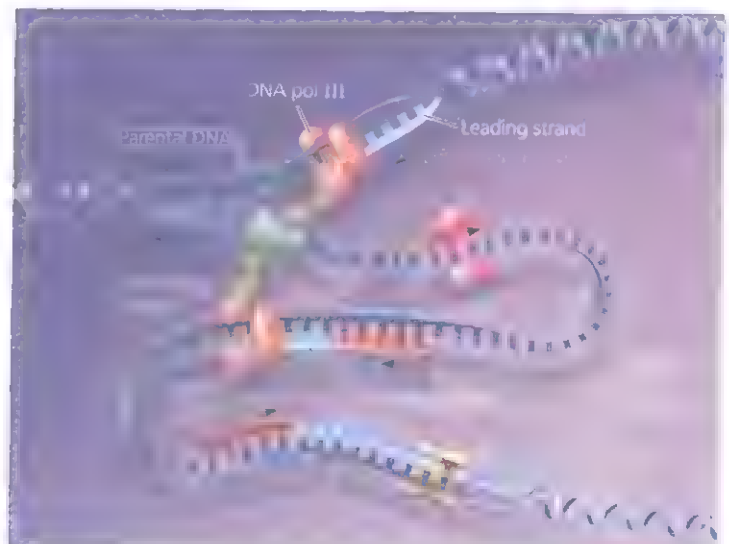
یک وظیفه آنزیم‌های ترمیم DNA در سلول‌های پوست ما، ترمیم آسیب ژنتیکی ایجاد شده توسط اشعه فرابنفش خورشید است. یک نوع آسیب که در شکل ۱۹-۱۶ نشان داده شده، ایجاد پیوند کووالانسی بین بازهای تیمین مجاور در یک رشته DNA می‌باشد. این دایمرهای تیمین با ایجاد خمیدگی در DNA، مانع همانندسازی DNA می‌شوند. اهمیت ترمیم این نوع آسیب در بیماری گزودرما پیگمنتوزوم^۳ مشخص می‌شود، که در بیش‌تر موارد به علت یک نقص ژنتیکی در یکی از آنزیم‌های ترمیم برش نوکلئوتیدی ایجاد می‌گردد. افرادی با این نقص ژنتیکی، به نورخورشید بسیار حساس‌اند و جهش‌هایی که توسط نور فرابنفش در سلول‌های پوست آنها ایجاد می‌شود، تصحیح‌نشده باقی می‌ماند، که سبب سرطان پوست می‌شوند.

از مدلی طرفداری می‌کند که در آن مولکول‌های DNA پلی‌مراز «در ریل» مولکول‌های والدینی قرار می‌گیرند و مولکول‌های دختر تازه‌ساز را خارج می‌کنند. شواهد دیگری پیشنهاد می‌کند که رشته پیرو در کمپلکس همانندسازی حلقوی می‌شود (شکل ۱۸-۱۶).

ویرایش و ترمیم DNA

ما نمی‌توانیم دقت در همانندسازی DNA را صرفاً به جفت شدن اختصاصی بازها نسبت دهیم. اگرچه میزان خطاها در کل مولکول DNA، فقط یک در ۱۰ میلیارد نوکلئوتید است، خطاهای اولیه جفت شدن نوکلئوتیدهای ورودی با نوکلئوتیدهای رشته الگو، ۱۰۰,۰۰۰ برابر خطاهای معمول است، یعنی میزان خطا، یک نوکلئوتید در هر ۱۰۰,۰۰۰ جفت‌باز است. در مدت همانندسازی، DNA پلی‌مرازها هر نوکلئوتید را به محض اینکه در مقابل الگوی آن به رشته در حال رشد اضافه می‌شود، غلط‌گیری می‌کنند. DNA پلی‌مراز وقتی یک نوکلئوتید را که اشتباه جفت شده، پیدا می‌کند، آن را جدا و سپس سنتز را ادامه می‌دهد (این عمل مشابه تصحیح یک اشتباه تایپ‌شده با استفاده از کلید «حذف» و ورود یک حرف صحیح به جای آن است).

گاهی نوکلئوتیدهای اشتباه جفت شده، از عمل تصحیح توسط DNA پلی‌مراز می‌گریزند. در ترمیم ناهم‌جور^۱، آنزیم‌ها



◀ شکل ۱۸-۱۶ یک مدل رایج از کمپلکس همانندسازی DNA. دو مولکول DNA پلی‌مراز III با یکدیگر در یک کمپلکس عمل می‌کنند. بر روی هر رشته الگو، یک مولکول DNA pol III عمل می‌کند. DNA الگوی رشته پیرو درون این کمپلکس، حلقه تشکیل می‌دهد.

2- Nucleotide excision repair
3- Xeroderma pigmentosum

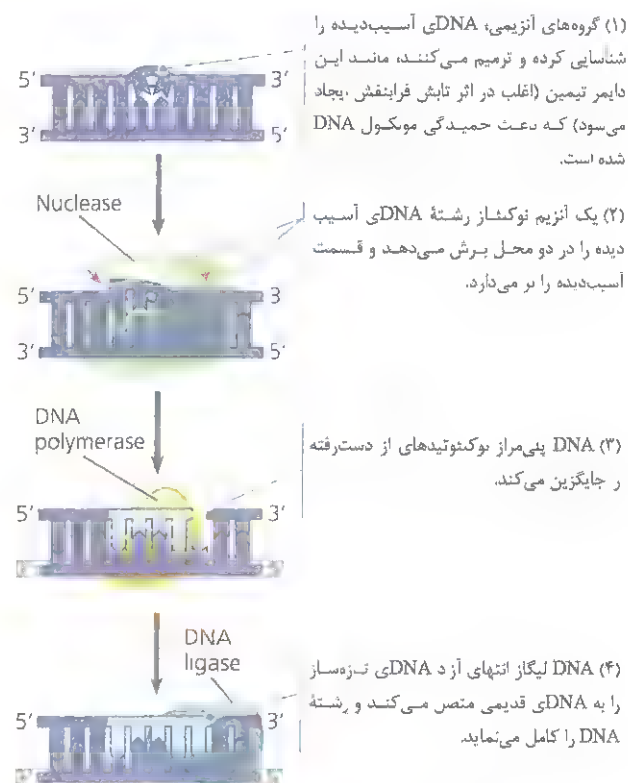
1- Mismatch repair

همانندسازی دو انتهای مولکول DNA

علی‌رغم اینکه DNA پلی‌مرازها نقش اصلی را در همانندسازی و ترمیم DNA ایفا می‌کنند، ولی بخش کوچکی در DNA سلولی وجود دارد که DNA پلی‌مرازها نمی‌توانند آن را همانندسازی یا ترمیم کنند. برای یک DNA خطی، مانند DNA کروموزوم‌های یوکاریوتی، این مسأله که DNA پلی‌مراز فقط می‌تواند نوکلئوتیدها را به انتهای ۳' یک پلی‌نوکلئوتید از قبل موجود اضافه کند، مشکل‌ساز است. ماشین همانندسازی معمول برای تکمیل انتهای ۵' رشته‌های DNA دختر هیچ راهی را در اختیار ندارد. حتی اگر یک قطعه آکازاکی با پرایمری شروع شود که آن پرایمر دقیقاً متصل به انتهای رشته الگو باشد، وقتی که این پرایمر حذف می‌شود، نمی‌تواند با DNA جایگزین شود، زیرا انتهای ۳' که DNA پلی‌مراز بتواند نوکلئوتیدهای DNA را به آن اضافه کند، وجود ندارد (شکل ۲۰-۱۶). بنابراین در اثر تکرار چرخه‌های همانندسازی، مولکول‌های DNA کوتاه و کوتاه‌تر می‌شوند.

در پروکاریوت‌ها چنین مشکلی وجود ندارد، زیرا DNA بیشتر آنها حلقوی است (بدون انتهای آزاد)، ولی ژن‌های یوکاریوتی چگونه طی دوره‌های متوالی همانندسازی DNA، محافظت می‌شوند؟ مولکول‌های DNA کروموزوم‌های یوکاریوتی، دارای توالی‌های نوکلئوتیدی در دو انتهای خود هستند که تلومر^۱ نامیده می‌شوند (شکل ۲۱-۱۶). تلومرها دارای ژن نمی‌باشند؛ در عوض، DNA آنها معمولاً شامل چندین نسخه تکراری از یک توالی کوتاه نوکلئوتیدی است. به‌عنوان مثال، واحدهای تکراری در تلومرهای انسان، توالی شش نوکلئوتیدی TTAGGG می‌باشد. تعداد واحدهای تکراری در یک تلومر، تقریباً از ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ بار نوسان دارد. DNA تلومری از تخریب شدن ژن‌های جاندار در طی چرخه‌های همانندسازی متوالی ممانعت می‌کند. به‌علاوه، DNA تلومری و پروتئین‌های متصل به آن، از فعال شدن سیستم‌های ترمیم DNA که در اثر انتهای تک‌رشته‌ای مولکول‌های دختر فعال می‌شوند جلوگیری می‌کنند. (انتهاهای تک‌رشته‌ای مولکول DNA که اغلب در اثر شکست‌های دورشته‌ای ایجاد می‌شوند، می‌توانند مسیرهای انتقال پیامی را راه بیاندازند که منجر به توقف چرخه سلولی یا مرگ سلولی می‌شود).

تلومرها تخریب ژن‌های نزدیک به انتهای مولکول DNA را به تعویق می‌اندازند. همچنان‌که در شکل ۲۰-۱۶ نشان داده شده است، تلومرها در هر دور همانندسازی کوتاه‌تر می‌شوند. چنانچه



شکل ۱۹-۱۶ ترمیم برش نوکلئوتیدی در DNA آسیب‌دیده.

اهمیت تکاملی نوکلئوتیدهای تغییر یافته DNA

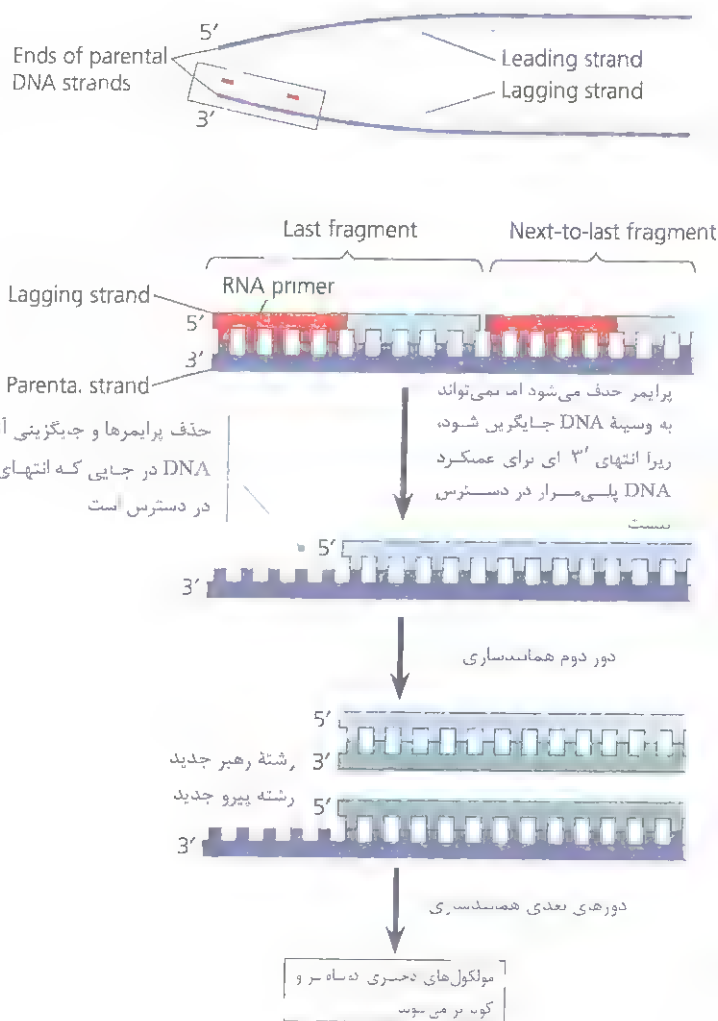
همانندسازی دقیق ژنوم و ترمیم آسیب‌دیدگی DNA، برای عملکرد جاندار و انتقال کامل و دقیق ژنوم به نسل بعدی، اهمیت دارند. نرخ اشتباه پس از تصحیح و ترمیم بسیار پایین است، اما این اشتباهات نادر در مولکول‌های نسل بعد باقی می‌مانند. هنگامی که یک جفت نوکلئوتید غیرمکمل همانندسازی شود، این تغییر توالی در مولکول‌های دختری دائمی می‌شود و این نوکلئوتید اشتباه در این مولکول‌ها و نسخه‌های بعدی باقی می‌ماند. همان‌طور که می‌دانید، تغییر دائمی در توالی DNA، جهش نامیده می‌شود. همان‌طور که در فصل ۱۷ خواهید آموخت، جهش‌ها می‌توانند فنوتیپ یک جاندار را تغییر دهند. و اگر این جهش‌ها در سلول‌های زایشی (که گامت‌ها را به‌وجود می‌آورند) رخ دهند، می‌توانند نسل به نسل منتقل شوند. اکثر این تغییرات مضر هستند، اما درصد بسیار کمی از آنها مفیدند. در هر دو مورد، جهش‌ها منبع تنوع هستند که انتخاب طبیعی در طی تکامل بر روی آنها عمل می‌کند و در نهایت، این تنوعات موجب ظهور گونه‌های جدید می‌شوند. (در مورد این فرایند در بخش چهار بیشتر خواهید آموخت). تعادل بین صحت کامل ترمیم یا همانندسازی DNA و نرخ پایین جهش، در دوره‌های زمانی طولانی‌مدت، موجب تکامل گونه‌های بسیار متنوعی شده است که امروزه بر روی کره زمین می‌بینیم.

انتظار می‌رود، DNA تلومری سلول‌های پیکری در حال تقسیم در افراد مسن‌تر و سلول‌هایی که در محیط کشت چندین بار تقسیم شده‌اند، تمایل به کوتاه شدن دارند. پیشنهاد شده است که کوتاه شدن تلومرها در ارتباط با فرایند پیری در بعضی از بافت‌ها و به‌طور کلی عمر جاندار است.

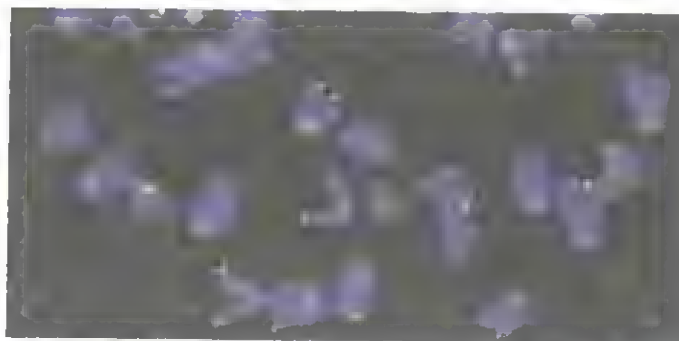
ولی وضعیت در مورد ژنوم سلول‌هایی که باید از یک جاندار به فرزندان آنان در طی چندین نسل بدون تغییر باقی بماند، چطور است؟ اگر کروموزوم‌های سلول‌های زایشی (که به گامت تبدیل می‌شوند) در هر چرخه سلولی کوتاه‌تر شوند، سرانجام ژن‌های اصلی در گامت‌هایی که آنها تولید می‌کنند، حذف می‌شوند. اما، این عمل رخ نمی‌دهد؛ یک آنزیم که **تلومراز**^۱ نامیده می‌شود، طولی کردن تلومرها را در سلول‌های زاینده یوکاریوتی کاتالیز می‌کند، بنابراین تلومرها به طول اولیه خود می‌رسند و کوتاه شدنی که در طی همانندسازی DNA رخ می‌دهد، جبران می‌شود. تلومراز در بیش‌تر سلول‌های پیکری غیرفعال است، ولی در سلول‌های زایشی فعال می‌باشد و در زیگوت، تلومرها بیش‌ترین طول را دارند.

شاید کوتاه شدن تلومرها، جانداران را از ابتلا به سرطان به‌وسیله کاهش تعداد تقسیم‌هایی که سلول‌های پیکری می‌توانند انجام دهند، حفظ کند. اغلب سلول‌های تومورهای بزرگ، تلومرهای کوتاه غیرمعمول دارند، چنان‌چه برای سلول‌هایی که تقسیم‌های سلولی بسیاری را انجام می‌دهند، این انتظار را داریم. احتمالاً کوتاه شدن بیش‌تر تلومر منجر به خود-تخریبی سلول‌های سرطانی می‌شود. محققین فعالیت تلومرازی را به‌طور چشم‌گیری در سلول‌های پیکری سرطانی یافته‌اند و پیشنهاد می‌کنند که توانایی آنزیم در حفظ طول تلومر، احتمالاً سبب بقای سلول‌های سرطانی شده است. به نظر می‌رسد که بسیاری از سلول‌های سرطانی توانایی نامحدودی در تقسیم سلولی دارند، مانند سلول‌های نامیرا که در کشت سلولی تقسیم می‌شوند. اگر تلومراز یک عامل مهم در ایجاد سرطان‌ها باشد، می‌تواند احتمالاً یک هدف باارزش را برای تشخیص و شیمی‌درمانی سرطان‌ها فراهم کند.

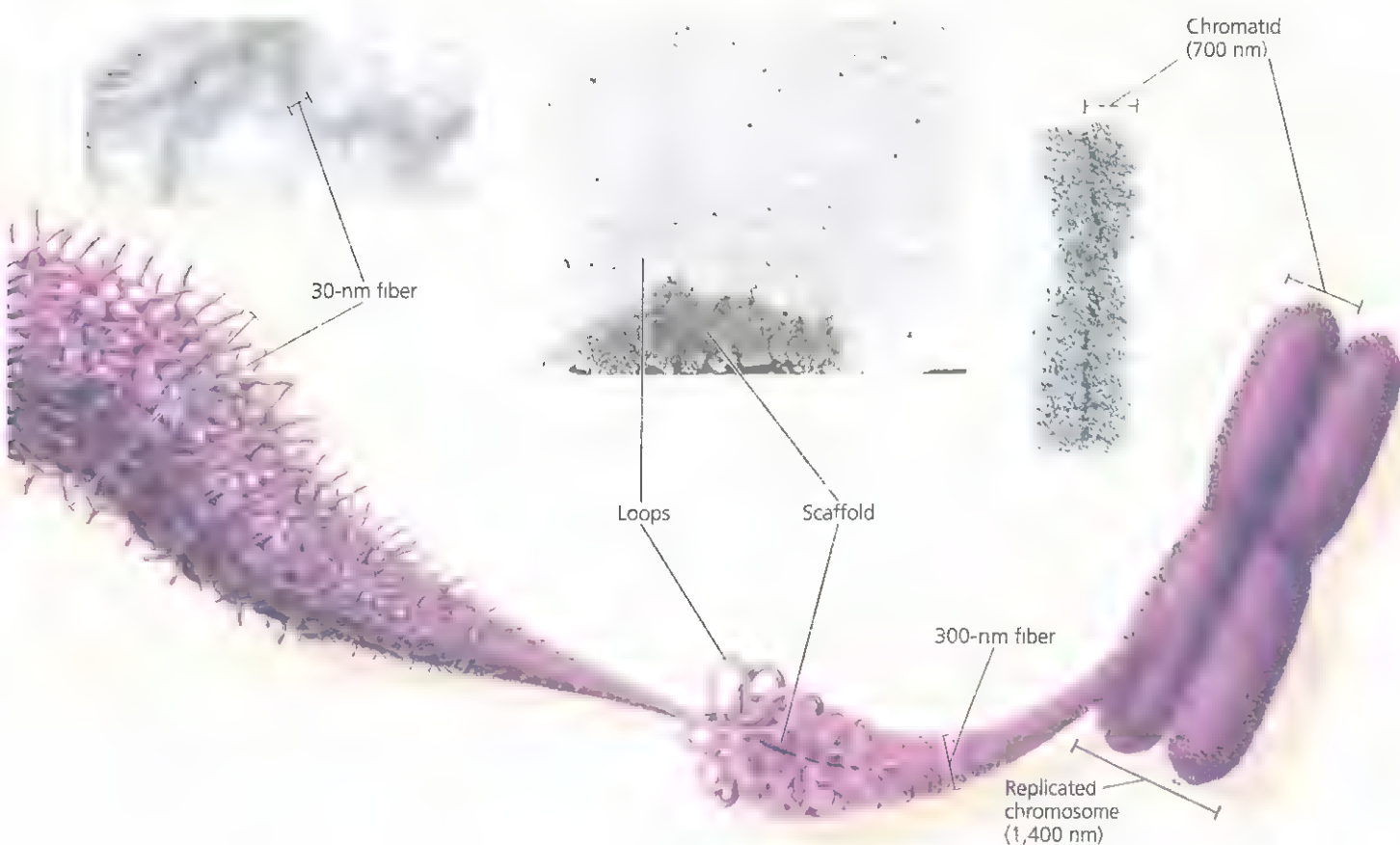
در این فصل، شما در مورد ساختار و همانندسازی مولکول DNA آموختید. در قسمت بعدی خواهیم دید که DNA چگونه در داخل کروموزوم، ساختاری که اطلاعات ژنتیکی را حمل می‌کند، بسته‌بندی می‌شود.



شکل ۲۰ ۱۶ کوتاه شدن دو انتهای مولکول‌های DNA خطی. ما
در این‌جا، انتهای یک رشته از مولکول DNA را در طی دو چرخه همانندسازی دنبال می‌کنیم. پس از اولین چرخه همانندسازی، رشته جدید پیرو کوتاه‌تر از الگوی خودش می‌شود. پس از دومین چرخه همانندسازی، رشته‌های پیرو و رهبر کوتاه‌تر از DNA والدینی اولیه می‌گردند. انتهای دیگر این مولکول‌های DNA نیز کوتاه‌تر می‌شوند، اگرچه در اینجا نشان داده نشده‌اند.



شکل ۲۱ ۱۶ تلومرها، یوکاریوت‌ها در انتهای DNA خود، دارای توالی‌های
فاقد رمز و تکراری می‌باشند که تلومر نامیده می‌شود. تلومرها در این کروموزوم‌های موش توسط یک رنگ نازجی روشن، شانه‌گذاری شده‌اند.



کروموزوم متافازی

در یک کروموزوم میتوزی، دُمین‌های حلقوی به روشی که هنوز به طور کامل شناخته نشده، پیچ‌خوردگی و تاخوردگی پیدا می‌کنند. فشردگی بیشتر کروماتین، کروموزوم ویژه متافازی را به وجود می‌آورد که در ریزنگار بالا نشان داده شده است. عرض یک کروموزوم ۷۰۰ نانومتر است. اینکه ژن‌های به‌خصوص همواره در یک مکان قرار دارند. نشان می‌دهد که گام‌های بسته‌بندی کروماتین، بسیار اختصاصی و دقیق هستند.

دُمین‌های حلقوی (فیبرهای ۳۰۰ نانومتری)

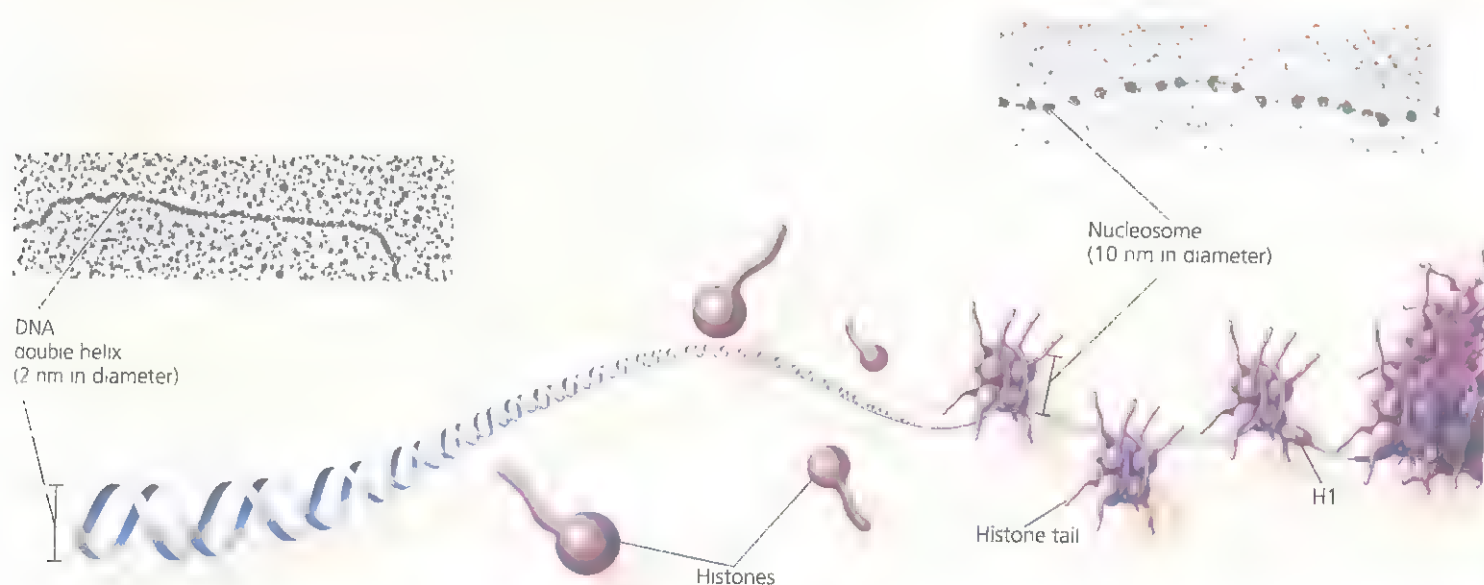
فیبر ۳۰ نانومتری نیز به نوبه خود، حلقه‌هایی به نام دُمین‌های حلقوی تشکیل می‌دهد که به یک داریست کروموزومی متشکل از پروتئین‌ها، متصل می‌شود و بدین‌گونه فیبر ۳۰۰ نانومتری را به وجود می‌آورد. این داریست غنی از یک نوع توپوایزومراز است و ظاهراً مولکول‌های H₁ نیز در آن وجود دارند.

فیبر ۳۰ نانومتری

سطح بعدی بسته‌بندی کروماتین، حاصل میانکنش‌های بین دُم‌های هیستونی یک نوکلئوزوم و DNA رابط و نوکلئوزوم‌های دو طرف است. هیستون پنجم، H₁، در این سطح نقش دارد. این میانکنش‌ها باعث می‌شوند فیبر ۱۰ نانومتری طویل، پیچ‌خوردگی یا تاخوردگی پیدا کند و فیبر کروماتینی را با قطری حدود ۳۰ نانومتر به وجود آورد (فیبر ۳۰ نانومتری). اگرچه فیبر ۳۰ نانومتری در هسته اینترفازی کاملاً متداول است، اما آرایش بسته‌بندی نوکلئوزوم‌ها در این شکل از کروماتین، هنوز تا حدودی مورد تردید است.

شکل ۲۲-۱۶

بررسی بسته‌بندی کروماتین در یک کروموزوم یوکاریونی



نوکلئوزوم‌ها، یا «دانه‌های تسبیح» (فیبر ۱۰ نانومتری)

کروماتین باز شده در ریزنگارهای الکترونی حدود ۱۰ nm قطر دارد (فیبر ۱۰ نانومتری). این کروماتین شبیه تسبیح است (TEM را ببینید). هر «دانه تسبیح» یک نوکلئوزوم (واحد اصلی بسته‌بندی DNA) است؛ رشته بین دانه‌ها DNAی رابط نامیده می‌شود.

یک نوکلئوزوم از DNAی که دو دور به دور یک هسته پروتئینی پیچیده شده، تشکیل شده است. هسته پروتئینی دارای ۲ مولکول از چهار نوع پروتئین هیستون اصلی است. انتهای آمینو (انتهای N) هر هیستون یا دم هیستون از نوکلئوزوم بیرون زده است.

در چرخه سلولی، این هیستون‌ها تنها در طی همانندسازی DNA، مختصراً از DNA جدا می‌شوند. به طور کلی، در طی رونویسی نیز این اتفاق رخ می‌دهد. در طی رونویسی نیز بایستی ماشین مولکولی سلول به DNA دسترسی داشته باشد. در فصل ۱۸ برخی یافته‌های اخیر در مورد نقش دم‌های هیستونی و نوکلئوزوم‌ها در تنظیم بیان ژن، شرح داده خواهند شد.

هیستون‌ها

پروتئین‌هایی به نام هیستون‌ها مسئول اولین سطح بسته‌بندی کروماتین هستند. اگرچه هریک از هیستون‌ها کوچک هستند - هر هیستون تنها حدود ۱۰۰ آمینواسید دارد - جرم کلی هیستون‌های کروماتین، تقریباً برابر با جرم DNA است. بیش از یک پنجم آمینو اسیدهای هیستون‌ها دارای بار مثبت هستند (لیزین یا آرژنین) و از این رو به‌طور محکم به بارهای منفی DNA متصل می‌شوند.

چهار نوع از هیستون‌ها در کروماتین معمول‌تر هستند: H2A، H2B، H3 و H4. این هیستون‌ها شباهت بسیاری در بین یوکاریوت‌ها دارند؛ به عنوان مثال، تنها دوتا از آمینواسیدهای H4 بین گاو و نخودفرنگی متفاوت هستند و بقیه آمینواسیدها یکسانند. این به‌ظاهر حفظ‌شدگی ژن‌های هیستون‌ها در طی تکامل احتمالاً نقش مهم هیستون‌ها را در سازمان‌یابی DNA در درون سلول‌ها نشان می‌دهد. چهار نوع اصلی هیستون‌ها برای سطح بعدی بسته‌بندی DNA ضروری‌اند. (نوع پنجم هیستون‌ها که H1 نامیده می‌شود در گام بعدی بسته‌بندی نقش دارد.)

DNA، مارپیچ مضاعف

در اینجا مدل روبانی DNA نشان داده شده است. هر روبان، یک ستون قند - فسفات را نشان می‌دهد. همان‌طور که از شکل ۷-۱۶ به خاطر می‌آورد، گروه فسفات در این ستون، در سمت بیرون هر رشته دارای بار منفی است. ریزنگار الکترونی گذاره یک مولکول DNA برهنه را نشان می‌دهد؛ مارپیچ مضاعف به تنهایی ۲ نانومتر پهنا دارد.

پرسش‌های مبحث ۲-۱۶

۱. جفت‌شدن بازهای مکمل، چه نقشی را در همانندسازی DNA بازی می‌کند؟

۲. یک جدول بکشید و عملکرد هفت پروتئین درگیر در همانندسازی DNA در *E. coli* را ذکر کنید.

۳. ارتباط دهید. چه ارتباطی بین همانندسازی DNA و مرحله S چرخه سلولی وجود دارد؟ شکل ۶-۱۲ را ببینید.

۴. چه می‌شود اگر DNA پلی‌مراز I در یک سلول فرضی غیرعملکردی باشد، ساخت رشته رهبر چگونه تغییر می‌کند؟ در بالای شکل ۱۶-۱۷، محلی را که DNA پلی‌مراز I به‌صورت طبیعی روی رشته رهبر عمل می‌کند نشان دهید.

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۲-۱۶ یک کروموزوم شامل یک مولکول DNA است که

توسط پروتئین‌ها بسته‌بندی شده است

جزء اصلی ژنوم در بیشتر باکتری‌ها، یک مولکول DNA حلقوی دورشته‌ای است که با مقدار کمی پروتئین در ارتباط می‌باشد. با این که ما این ساختار را کروموزوم باکتریایی می‌نامیم، اما آن با کروموزوم یوکاریوتی که از مولکول DNA خطی همراه با مقدار زیادی پروتئین تشکیل شده است، بسیار متفاوت می‌باشد. در *E. coli*، DNA کروموزومی از حدود $4/6$ میلیون جفت نوکلئوتید تشکیل می‌شود که حاوی حدود 4400 ژن می‌باشد. این مقدار 100 برابر بیشتر از DNA ای است که در یک ویروس معمولی یافت می‌شود، ولی فقط یک هزارم DNA ی یک سلول سوماتیک انسانی می‌باشد. با این حال، این مقدار DNA برای بسته‌بندی شدن در چنان محفظه کوچکی بسیار بزرگ است.

DNA باز شده سلول *E. coli* حدود یک میلی‌متر طول دارد، یعنی 500 برابر بلندتر از خود سلول است. در یک باکتری، پروتئین‌های خاصی باعث می‌شوند تا کروموزوم پیچ و فرایچ^۱ بخورد و به‌صورت فشرده بسته‌بندی شود، به‌طوری که فقط قسمتی از سلول را اشغال کند. برخلاف هسته یک سلول یوکاریوت، این ناحیه متراکم از DNA در باکتری که نوکلئوتید^۲ نامیده می‌شود، توسط غشا احاطه نمی‌شود (شکل ۵-۶ را ببینید).

هر کروموزوم یوکاریوتی دارای یک DNA دورشته‌ای خطی

است که در انسان‌ها به‌طور میانگین حدود $10^8 \times 1/5$ جفت نوکلئوتید دارد. این مقدار DNA در مقایسه با طول فشرده یک کروموزوم، بسیار زیاد به‌نظر می‌رسد. چنین DNA ای اگر به‌طور کامل کشیده شود، حدود ۴ سانتی‌متر طول خواهد داشت که هزاران برابر بیشتر از قطر هسته سلول است و این هنوز بدون در نظر گرفتن DNA ی مربوط به ۴۵ کروموزوم دیگر انسانی است!

در سلول، DNA ی یوکاریوتی به دقت با مقدار زیادی پروتئین ترکیب می‌شود. این کمپلکس DNA و پروتئین که با هم کروماتین نامیده می‌شوند، با یک سیستم بسته‌بندی چندمرحله‌ای و دقیق، درون هسته جای می‌گیرد. سطوح پی‌درپی بسته‌بندی DNA در یک کروموزوم، در شکل ۲۲-۱۶ نشان داده شده است. این شکل را قبل از خواندن قسمت‌های بعدی به دقت مطالعه کنید.

در طول چرخه سلولی، کروماتین دچار تغییرات زیادی در درجه فشردگی‌اش می‌شود (شکل ۷-۱۲ را ببینید). در سلول‌های اینترفازی که برای بررسی با میکروسکوپ نوری رنگ‌آمیزی شده‌اند، کروماتین به‌صورت یک توده منتشر در داخل هسته به‌نظر می‌رسد که نشان‌دهنده این است که به مقدار زیادی باز شده است. وقتی که یک سلول برای میتوز آماده می‌شود، کروماتین آن می‌پیچد و تا می‌خورد (فشرده می‌شود) و در نهایت تعدادی کروموزوم متافازی قطور و کوتاه که با میکروسکوپ نوری از هم قابل تشخیص‌اند، تشکیل می‌دهد.

با اینکه کروماتین اینترفازی فشردگی خیلی کمتری نسبت به کروماتین کروموزوم‌های میتوزی دارد، هنوز سطوح مشابهی از بسته‌بندی با درجه بالا را داراست. به‌نظر می‌رسد مقداری از کروماتین کروموزوم به‌صورت فیبرهای 10 نانومتری وجود دارد، ولی بیشتر آن به‌صورت فیبرهای 30 نانومتری می‌باشد که در برخی نواحی بیشتر تاخورد و به‌صورت دُمین‌های^۳ حلقوی در آمده است. اگرچه یک کروموزوم اینترفازی فاقد داربست مشخصی است، اما به‌نظر می‌رسد که دُمین‌های حلقوی به لامینای هسته‌ای در داخل پوشش هسته‌ای، و شاید به فیبرهای ماتریکس هسته‌ای، متصل باشند. این اتصالات ممکن است محل‌هایی از کروماتین را که در آن ژن‌ها فعال‌اند، سازمان‌بندی کنند. کروماتین مربوط به هر کروموزوم یک منطقه محدود خاص را در هسته اینترفازی اشغال می‌کند و کروماتین کروموزوم‌های مختلف با هم مخلوط نمی‌شوند (شکل ۲۳-۱۶).

1- Supercoil
2- Nucleoid

حتی در طول اینترفاز هم، سانترومرها و تلومرها و کروموزومها، و بعضی مناطق خاص دیگر کروموزومی در بعضی سلولها، همچنان در وضعیت کاملاً فشرده‌ای شبیه به کروموزوم متافازی باقی می‌مانند. این نوع از کروماتین اینترفازی که در میکروسکوپ نوری به صورت دسته‌های نامنظم دیده می‌شود **هتروکروماتین**^۱ نامیده می‌شود تا از کروماتین با فشردگی کمتر و پراکنده‌تر به نام **یوکروماتین**^۲ (کروماتین واقعی) تشخیص داده شود. هتروکروماتین به علت فشردگی بالایی که دارد برای ماشین سلولی مسئول بیان اطلاعات موجود در DNA، غیرقابل دسترسی است. برعکس، یوکروماتین به علت فشردگی کمترش، برای این ماشین در دسترس است و ژنی موجود در آن می‌تواند بیان شوند. کروموزوم یک ساختار پویاست و در طول فرایندهای مختلف سلولی مانند میتوز، میوز و فعالیت‌های ژن‌ها به شکل مورد نظر تغییر پیدا می‌کند. همان‌طور که در فصل ۱۸ خواهید دید، تغییرات شیمیایی هیستون‌ها، بر روی تراکم کروماتین تأثیر می‌گذارند، این تغییرات همچنین اثرات متعددی بر روی فعالیت ژن‌ها دارند.

در این فصل، شما آموختید که چگونه مولکول‌های DNA درون کروموزوم‌ها سازمان‌بندی می‌شوند و اینکه همانندسازی DNA، چگونه ژن‌های والدین را به فرزندان منتقل می‌کند. به هر حال، این کافی نیست که ژن‌ها کپی و انتقال داده شوند؛ بلکه اطلاعاتی که ژن‌ها حمل می‌کنند باید توسط سلول مورد استفاده قرار گیرد. به عبارت دیگر، ژن‌ها باید «بیان» شوند. در فصل بعدی خواهیم دید که چگونه اطلاعات رمز شده در DNA توسط سلول ترجمه می‌شوند.

پرسش‌های بحث ۱۶-۳

۱. ساختار نوکلئوزوم، واحد پایه بسته‌بندی DNA در سلول‌های یوکاریوتی را توضیح دهید.
 ۲. کدام دو ویژگی، هتروکروماتین را از یوکروماتین افتراق می‌دهند؟
 ۳. **ارتباط دهید.** به نظر می‌رسد کروموزوم‌های اینترفازی به لامینای هسته‌ای و احتمالاً به ماتریکس هسته‌ای متصل هستند. این دو ساختار را شرح دهید. شکل ۹-۶ را مطالعه کنید.
- برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

رنگ آمیزی کروموزوم‌ها

پژوهشگران با استفاده از تکنیک‌هایی که در فصل ۲۰ خواهید آموخت، کروموزوم‌های انسانی را با برجسب‌های مولکولی اختصاصی تیمار می‌کنند، به‌طوری که هر جفت کروموزوم را توان با یک رنگ متفاوت مشاهده کرد. شکل پایین سمت چپ، کروموزوم‌هایی را نشان می‌دهد که با این روش تیمار شده‌اند؛ در سمت راست، این کروموزوم‌ها به صورت یک کاریوتیپ، مرتب شده‌اند.



چرا این موضوع اهمیت دارد؟ توانایی تمایز دیداری بین کروموزوم‌ها باعث شد تا پژوهشگران متوجه چگونگی آرایش کروموزوم‌ها در هسته اینترفازی شوند. همان‌طور که در هسته اینترفازی پایین ملاحظه می‌کنید، ظاهراً هر کروموزوم در طی اینترفاز، قلمرو خاصی را اشغال کرده است. در حالت کلی، دو کروموزوم همتای یک جفت کروموزومی همراه هم قرار ندارند.



مطالعه بیشتر:

MR. Speicher and N.P. Carter, The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology, *Nature Reviews Genetics* 6: 782-792 (2005); J.L. Marx, New methods for expanding the chromosomal paint kit, *Science* 273:430 (1996).

ارتباط دهید. اگر شما یک سلول انسان را در متافاز میوز I متوقف کرده باشید و این روش را به کار برده باشید، چه چیزی را مشاهده خواهید کرد؟ این موضوع با آنچه شما در متافاز میتوز می‌بینید، چه تفاوتی دارد؟ شکل ۸-۱۳ و شکل ۷-۱۲ را مطالعه کنید.

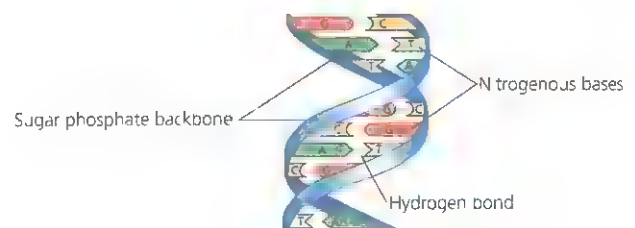
16

مرور فصل

خلاصه مفاهیم کلیدی

۱۶-۱ DNA ماده ژنتیک است

- آزمایش‌ها بر روی باکتری‌ها و فاژها، اولین مدرک محکم را که DNA ماده ژنتیک است، فراهم کرد.
- واتسون و کریک استنباط کردند که DNA یک مارپیچ دوتایی است. دو زنجیره قند-فسفات ناهمسو در سطح خارجی مولکول پیچ می‌خورند؛ بازهای نیتروژنی در داخل مولکول قرار گرفته‌اند و در آن محل جفت‌بازهای اختصاصی پیوندهای هیدروژنی تشکیل می‌دهند: A با T، و C با G.



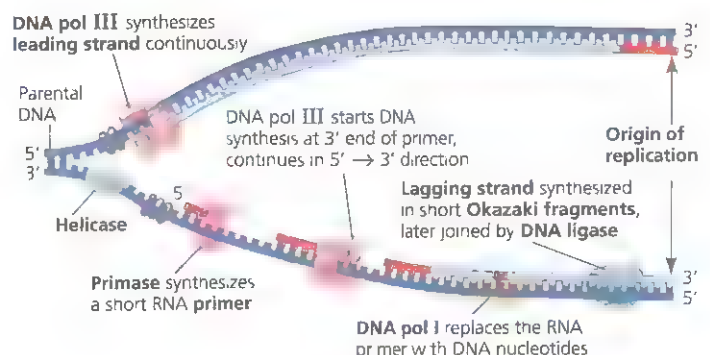
؟ وقتی می‌گوییم دو رشته DNA در مارپیچ مضاعف ناهمسو هستند، منظورمان چیست؟ اگر این دو رشته هم‌سو بودند، انتهای این مارپیچ مضاعف شبیه به چه چیزی بود؟

۱۶-۲ پروتئین‌های متعددی در همانندسازی و ترمیم DNA

نقش دارند

- همانندسازی DNA نیمه‌حفظ‌شده است: رشته‌های مولکول والدینی از یکدیگر جدا می‌شوند، سپس هر رشته به‌عنوان یک الگو برای ساختن یک رشته جدید براساس قوانین جفت‌شدن بازها به‌کار می‌رود.

- همانندسازی DNA در یک چنگال همانندسازی در اینجا خلاصه شده است:



- DNA پلی‌مرازها، DNA نوساز را تصحیح می‌نمایند. در ترمیم ناهمچور، آنزیم‌ها خطا در جفت‌شدن بازها را تصحیح می‌کنند. در ترمیم برش نوکلئوتیدی، قطعات DNA آسیب‌دیده برداشته شده و جایگزین می‌شوند.

- انتهای DNA کروموزوم‌های یوکاریوتی با هر چرخه همانندسازی کوتاه‌تر می‌شوند. در انتهای مولکول‌های خطی DNA، توالی‌های تکراری به‌نام تلومر وجود دارد که تخریب ژن‌ها را به تعویق می‌اندازد. تلومراز در سلول‌های زایشی، طولیل کردن تلومرها را کاتالیز می‌کند.

؟ همانندسازی DNA در (رشته‌های رهبر و پیرو را با هم مقایسه کنید. شباهت‌ها و تفاوت‌های آن دو را ذکر کنید.

۱۶-۳ یک کروموزوم شامل یک مولکول DNA است که توسط

پروتئین‌ها بسته‌بندی شده است

- کروموزوم باکتریایی معمولاً یک مولکول DNA حلقوی است که در ارتباط با یک‌سری پروتئین می‌باشد. کروماتین یوکاریوتی که یک کروموزوم را می‌سازد از DNA و هیستون تشکیل شده است. هیستون‌ها به یکدیگر و به DNA متصل می‌شوند تا نوکلئوزوم را بسازند که پایه‌ای‌ترین واحد بسته‌بندی DNA می‌باشد. دمه‌های هیستونی از هسته هر نوکلئوزوم دانه‌تسبیچی به بیرون گسترش می‌یابند. تاخوردگی‌های بیشتر سرانجام کروماتین فشرده کروموزوم متافازی را ایجاد می‌کنند. در سلول‌های اینترفازی، بیشتر کروماتین فشرده‌گی کمتری دارد (یوکروماتین)، ولی بعضی قسمت‌های آن به شدت فشرده باقی می‌ماند (هتروکروماتین). تغییرات هیستونی ممکن است درجه فشرده‌گی کروماتین را تحت تأثیر قرار دهند.

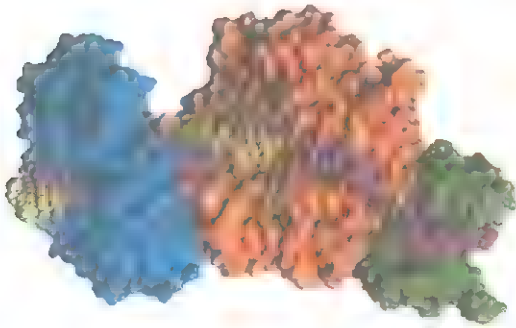
؟ سطوح بسته‌بندی کروماتین را که انتظار دارید در یک هسته اینترفازی مشاهده کنید. شرح دهید.

خود را بیازمایید

با مراجعه به سایت www.masteringbiology.com به سؤالات چندگزینه‌ای ۱ تا ۸ پاسخ دهید.

- ۹- ارتباط دهید. اگرچه پروتئین‌هایی که موجب پیچش کروموزوم در *E. coli* می‌شوند هیستون نیستند، انتظار دارید این پروتئین‌ها چه شباهتی با هیستون‌ها داشته باشند که آنها را قادر می‌سازد تا به DNA متصل شوند (شکل ۱۶-۵ را ببینید)؟

DNA تازه ساخته شده با رنگ های متفاوتی نشان داده شده اند. همچنین سه پروتئین دیگر: DNA پلی مرار III، حلقه لغزنده و پروتئین متصل شونده به تک رشته مشخص شده اند. از مطالبی که در این فصل آموخته اید استفاده کنید و هر رشته DNA و هر پروتئین را در شکل نام گذاری کنید و جهت کلی همانندسازی DNA را مشخص نمایید.



۱۳- درباره موضوع مطرح شده در زیر توضیح دهید

اساس ژنتیکی حیات: ساختار و عملکرد ادامه حیات به اطلاعات وراثتی به شکل DNA بستگی دارد، و ساختار و عملکرد در تمامی سطوح سازمان یابی زیستی به هم مرتبط هستند. در یک متن کوتاه (۱۰۰ تا ۱۵۰ لغت) شرح دهید که چگونه ساختار DNA با نقش آن به عنوان اساس مولکولی توارث، ارتباط دارد.

۱۰- جدول پایین، ترکیب بازی DNA را در چندین گونه نشان می دهد. توضیح دهید این اطلاعات چگونه قوانین چارگاف را شرح می دهند.

Source	Adenine	Guanine	Cytosine	Thymine
<i>E. coli</i>	24.7%	26.0%	25.7%	23.6%
Wheat	28.1	21.8	22.7	27.4
Sea Urchin	32.8	17.7	17.3	32.1
Salmon	29.7	20.8	20.4	29.1
Human	30.4	19.6	19.9	30.1
Ox	29.0	21.2	21.2	28.7

۱۱- ارتباط تکاملی

برخی باکتری ها این توانایی را دارند که به فشار محیطی از طریق افزایش میزان جهش هایی که در طی تقسیم سلولی رخ می دهد، پاسخ دهند. چگونه این عمل می تواند انجام شود؟ مزیت تکاملی این توانایی چه می باشد؟

۱۲- تحقیق علمی

رسم کنید. ساخت مدل می تواند قسمت مهمی از مراحل علمی باشد. شکل نشان داده شده در زیر یک مدل کامپیوتری است که کمپلکس همانندسازی DNA را نشان می دهد. DNA والدی و



◀ شکل ۱-۱۷ چگونه یک ژن معیوب باعث ظاهر عجیب یک گوزن زال می‌شود؟

مفاهیم کلیدی

۱-۱۷ ژن‌ها از طریق رونویسی و ترجمه، پروتئین‌ها را تعیین

۲-۱۷ نگاهی دقیق‌تر به رونویسی: فرایند ساخت RNA از روی DNA

۳-۱۷ سلول‌های یوکاریوتی، RNA را پس از رونویسی تغییر می‌دهند

۴-۱۷ نگاهی دقیق‌تر به ترجمه: فرایند ساخت پلی‌پپتید از روی RNA

۵-۱۷ جهش در یک یا چند نوکلئوتید می‌تواند ساختار و عملکرد پروتئین را تحت تأثیر قرار دهد

۶-۱۷ با آن که بیان ژن در میان حوزه‌های مختلف حیات متفاوت است، مفهوم ژن جهانی می‌باشد

نگاه کلی

جریان اطلاعات ژنتیکی

در سال ۲۰۰۶، یک گوزن جوان زال چابک با تعداد زیادی گوزن قهوه‌ای در کوهستان‌های شرق آلمان دیده شد و هیجان زیادی را در بین مردم به‌وجود آورد (شکل ۱-۱۷). یک سازمان محلی اعلام کرد که گوزن زال از بیماری ژنتیکی رنج می‌برد و باید کشته شود. برخی از مردم عقیده داشتند این گوزن باید صرفاً از جفت‌گیری با سایر گوزن‌ها بازداشته شود تا خزانه ژنی جمعیت گوزن‌های سالم حفظ شود. بعضی دیگر بر این عقیده بودند که گوزن را باید به یک منطقه طبیعی حفاظت‌شده منتقل کرد زیرا این گوزن در صورت باقی‌ماندن در حیات وحش برای حیوانات شکارچی قابل توجه‌تر است. حتی یک خواننده موسیقی آلمانی کنسرتی برای جمع‌آوری مخارج جابه‌جایی این گوزن برگزار کرد.

چه عاملی باعث این فنوتیپ قابل توجه برای گوزن شده که چنین بحث‌های زیادی را ایجاد کرده است؟

شما در فصل ۱۴ آموختید که ویژگی‌های ارثی توسط ژن‌ها تعیین می‌شوند و اینکه، صفت زالی به‌وسیلهٔ الی مغلوب مربوط به یک ژن رنگیزه‌سازی ایجاد می‌شود. اطلاعات ژن‌ها به شکل توالی اختصاصی نوکلئوتیدها، در طول رشته‌های DNA (مادهٔ ژنتیک) ذخیره می‌شود. ولی چگونه این اطلاعات ویژگی‌های خاص یک موجود زنده را تعیین می‌کنند؟ به بیان دیگر، یک ژن در حقیقت چه می‌گوید؟ و پیام آن چگونه توسط سلول‌ها به یک صفت خاص مثل رنگ موی قهوه‌ای، گروه خونی نوع A، و یا در مورد گوزن زال، فقدان کامل رنگیزه، ترجمه می‌شود؟ گوزن زال یک نسخهٔ معیوب از یک پروتئین ضروری، که همان آنزیم مورد نیاز برای ساختن رنگیزه می‌باشد، را دارد و این پروتئین به این علت معیوب است که ژن رمز کنندهٔ آن حاوی اطلاعات نادرست می‌باشد.

این مثال نکتهٔ اصلی این فصل را نشان می‌دهد: DNAی که یک موجود زنده به ارث می‌برد، صفات خاصی را با دیکته کردن ساخت پروتئین‌ها و مولکول‌های RNAی سازنده‌ی پروتئین، ایجاد می‌کند. به بیان دیگر، پروتئین‌ها رابط بین ژنوتیپ و فنوتیپ هستند. بیان ژن، فرایندی است که توسط آن DNA سنتز پروتئین‌ها (یا در بعضی موارد، فقط RNAها) را هدایت می‌کند. بیان ژن‌هایی که پروتئین‌ها را رمز می‌کنند دو مرحله دارد: رونویسی و ترجمه. این فصل جریان یافتن اطلاعات از ژن تا پروتئین را با جزئیات شرح می‌دهد و نشان می‌دهد که چگونه جهش‌های ژنتیکی، موجودات زنده را از طریق پروتئین‌هایشان تغییر می‌دهند. بیان ژن مراحل مشابهی را در هر سه حوزهٔ حیات شامل می‌شود. فهمیدن این مراحل به ما اجازه می‌دهد تا مفهوم ژن را با جزئیات بیشتری در انتهای فصل درک کنیم.

۱-۱۷ ژن‌ها از طریق رونویسی و ترجمه، پروتئین‌ها را

تعیین می‌کنند

پیش از آنکه به جزئیات نحوه هدایت ساخت پروتئین‌ها به وسیله ژن‌ها بپردازیم، یک مرحله به عقب بازگشته و چگونگی کشف رابطه بین ژن‌ها و پروتئین‌ها را بیان می‌کنیم.

شاهدی از مطالعات اختلالات متابولیسمی

در سال ۱۹۰۹، پزشکی بریتانیایی به نام آرچیبالد گارود^۱، اولین شخصی بود که پیشنهاد کرد ژن‌ها از طریق ساخت آنزیم‌هایی که کاتالیزکننده واکنش‌های شیمیایی خاصی هستند فنوتیپ‌ها را تعیین می‌کنند. گارود فرض کرد که علائم یک بیماری ارثی، به دلیل ناتوانی فرد در تولید یک آنزیم ویژه است. او به چنین بیماری‌هایی با عنوان نارسایی‌های مادرزادی متابولیسم اشاره نمود. گارود مثالی را از یک بیماری ارثی با نام آلکاپتونوری^۲ ارائه نمود که در آن، ادرار فرد به دلیل آنکه حاوی ماده شیمیایی آلکاپتون است در مجاورت هوا تیره می‌شود. گارود چنین نتیجه‌گیری کرد که اغلب مردم آنزیم لازم برای تجزیه آلکاپتون را دارند. اما، افراد مبتلا به آلکاپتونوری، ناتوانی ارثی در تولید آنزیم تجزیه‌کننده آلکاپتون دارند.

عقیده گارود فراتر از زمان خودش بود. اما، تحقیقی که چند دهه بعد انجام گرفت فرضیه وی را که یک ژن ساخت یک آنزیم خاص را هدایت می‌کند، تأیید کرد. همچنین بیوشیمی‌دانان دلایل بیشتری را به دست آوردند که نشان می‌داد سلول‌ها اغلب مولکول‌های آلی را در مسیرهای متابولیکی، تولید و تجزیه می‌کنند. در این مسیرها، هر واکنش شیمیایی در یک ترتیب مشخص با آنزیم خاصی کاتالیز می‌شود، برای مثال چنین مسیرهای متابولیکی منجر به تولید رنگدانه‌های چشم‌های مگس سرکه (دروزوفیلا^۳) می‌شود (به شکل ۳-۱۵ نگاه کنید). در دهه ۱۹۳۰، جرج بیدل^۴ و بوریس اِفروسی^۵ نتیجه‌گیری کردند که در دروزوفیلا هریک از انواع جهش‌هایی که رنگ چشم را تغییر می‌دهد، از ساخت رنگدانه در یک مرحله خاص و با جلوگیری از تولید آنزیم کاتالیزکننده آن مرحله جلوگیری می‌نماید. در آن زمان، نه واکنش‌های شیمیایی و نه آنزیم‌های مسئول آن شناسایی نشده بودند.

انواع جهش یافته‌های غذایی در نوروسپورا: تحقیق علمی

چندین سال بعد پیشرفت بزرگی که نشان‌دهنده رابطه بین ژن و آنزیم بود، در حین تحقیق بیدل و ادوارد تیتوم^۶ بر روی کپک نان، نوروسپورا کراسا^۷، به دست آمد. آنها نوروسپورا را با اشعه ایکس بمباران کرده، سپس در میان انواع زنده جهش یافته انواعی را جستجو کردند که از لحاظ نیازمندی‌های غذایی با کپک وحشی اختلاف داشتند. نوروسپورای نوع وحشی احتیاجات غذایی متوسطی دارد. این قارچ می‌تواند در آزمایشگاه بر روی آگار (محیط پشتیبان نیمه جامد) همراه با نمک‌های معدنی، گلوکز و ویتامین بیوتین رشد نماید. قارچ با استفاده از مسیرهای متابولیکی خود، از این محیط حداقل برای تولید همه مولکول‌های مورد نیاز خود استفاده می‌کند. بیدل و تیتوم جهش یافته‌هایی را که نمی‌توانستند بر روی محیط حداقل رشد نمایند، به راحتی تشخیص می‌دادند زیرا این کپک‌ها قادر به ساخت مولکول‌های ضروری از مواد حداقل موجود در محیط نبودند. به هر روی، این جهش یافته‌های غذایی می‌توانستند بر روی یک محیط کشت کامل که شامل محیط کشت حداقل با همه بیست آمینواسید موجود و چند ماده غذایی دیگر بود، رشد نمایند.

بیدل و تیتوم، برای تشخیص نقص متابولیک در هر کپک جهش یافته غذایی، نمونه‌های در حال رشد بر روی محیط کامل را گرفته و آنها را در تعدادی از لوله‌های آزمایش مختلف توزیع نمودند. هر لوله آزمایش حاوی محیط حداقل به علاوه یک ماده غذایی دیگر بود. این مکمل ویژه غذایی اگر موجب رشد کپک می‌شد، نقص متابولیک را نشان می‌داد. برای مثال، اگر فقط لوله آزمایش غنی شده با آمینواسید آرژنین موجب رشد جهش یافته می‌شد، چنین استنباط می‌کردند که جهش یافته در یک مسیر بیوشیمیایی دچار نقص شده که سلول وحشی از آن برای تولید آرژنین استفاده می‌کند.

بیدل و تیتوم تصمیم گرفتند که به طور اختصاصی تری به بررسی نقایص جهش یافته‌ها بپردازند. آنها نشان دادند که جهش یافته‌های نیازمند آرژنین در سه گروه قرار می‌گیرند که هر کدام در یک ژن خاص دچار جهش شده‌اند (شکل ۲-۱۷). چون هر گروه جهش یافته در یک ژن متفرد نقص داشت، نتایج بیدل و تیتوم مهر تأیید محکمی بر فرضیه «یک ژن - یک آنزیم» گذاشت، که آنها خود قبلاً آن را عنوان کرده بودند. این فرضیه بیان می‌کند که عملکرد ژن این است که دستور تولید یک آنزیم اختصاصی را صادر نماید.

1- Archibald Garrod

2- Alkaptonuria

3- *Drosophila*

4- George Beadle

5- Boris Ephrussi

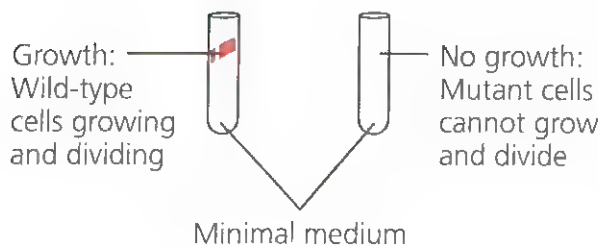
6- Edward Tatum

7- *Neurospora crassa*

تحقیق

سکال ۲ ۱۷

تحقیق آیا ژن‌های خاصی، آنزیم‌های یک مسیر بیوشیمیایی را تعیین می‌کنند؟



آزمایش: ادوارد تیتوم و جرج بیدل با کار کردن بر روی کپک نوروسپورا، جهش‌یافته‌هایی که در محیط رشدشان نیازمند آرژنین بودند را جداسازی نموده و نشان دادند که این جهش‌یافته‌ها به سه گروه تقسیم می‌شوند که هر یک در یک ژن نقص دارند. با بررسی‌های دیگری، آنها چنین فرض کردند که مسیر متابولیک بیوسنتز آرژنین دارای دو پیش‌ساز آرنتین و سیترولین می‌باشد مشهورترین آزمایش آنها که در اینجا نشان داده شده، فرضیه «یک ژن - یک آنزیم» و نیز مسیر فرضی بیوسنتز آرژنین را ارزیابی نمود. در این آزمایش، آنها سه گروه از جهش‌یافته‌هایشان را در چهار شرایط مختلف رشد دادند که در قسمت نتایج، در پایین نشان داده شده است. آنها از محیط حداقل (MM) به عنوان آزمایش کنترل استفاده کردند چون می‌دانستند که سلول‌های نوع وحشی می‌توانند در محیط حداقل رشد کنند، اما سلول‌های جهش‌یافته نمی‌توانند.

نتایج. سوئنه نوع وحشی قادر به رشد در هر چهار شرایط آزمایشگاهی بود، چون فقط به محیط حداقل نیاز دارد سه گروه از جهش‌یافته‌ها، هر کدام مجموعه خاصی از نیازمندی‌های رشدی را داشتند. برای مثال، جهش‌یافته گروه II، وقتی آرنتین اضافه می‌شد، نمی‌توانست رشد کند اما هنگامی که سیترولین یا آرژنین اضافه می‌شد، رشد می‌کرد.

نتیجه‌گیری: بیدل و تیتوم از الگوی رشد جهش‌یافته‌ها چنین نتیجه‌گیری کردند که هر کپک جهش‌یافته‌ای به این دلیل قادر به انجام یک مرحله از مسیر ساخت آرژنین نیست، که فاقد آنزیم ضروری آن مرحله است. چون هر یک از جهش‌یافته‌ها در یک ژن منفرد دارای جهش بودند، آنها نتیجه‌گیری کردند که هر ژن جهش‌یافته بایستی در حالت طبیعی تولید یک آنزیم را اعمال کند. یافته‌های آنها فرضیه «یک ژن - یک آنزیم» را تأیید نمود و مسیر ساخت آرژنین را نیز اثبات کرد. (توجه کنید که یک جهش‌یافته تنها زمانی که با محصول بعد از مرحله معیوب تأمین شود می‌تواند رشد نماید)

منبع:

A.M.Srb and N.H. Horowitz, the ornithine cycle in *Neurospora* and its genetic control, *Journal of Biological chemistry* 154: 129-139-(1944).

چه می‌شد اگر ؟ فرض کنید این آزمایش نشان داده بود که جهش‌یافته‌های گروه I تنها در محیط کشت حداقل حاوی آرنتین می‌توانستند رشد کنند و جهش‌یافته‌های گروه II تنها در محیط کشت حداقل حاوی سیترولین، آرنتین یا آرژنین رشد کنند. با توجه به مسیرهای بیوشیمیایی و نقایص موجود در جهش‌یافته‌های گروه I و گروه II، پژوهشگران از آن نتایج، چه برداشتی می‌کردند؟

Classes of <i>Neurospora crassa</i>				
	Wild type	Class I mutants	Class II mutants	Class III mutants
Minimal medium (MM) (control)				
MM + ornithine				
MM + citrulline				
MM + arginine (control)				
Summary of results	Can grow with or without any supplements	Can grow on orn.thine, citrull'ne, or arginine	Can grow only on citrulline or arginine	Require arginine to grow

Gene (codes for enzyme)	Wild type	Class I mutants (mutation in gene A)	Class II mutants (mutation in gene B)	Class III mutants (mutation in gene C)
Gene A → Precursor Enzyme A		Precursor Enzyme A	Precursor Enzyme A	Precursor Enzyme A
Gene B → Ornithine Enzyme B		Ornithine Enzyme B	Ornithine Enzyme B	Ornithine Enzyme B
Gene C → Citrulline Enzyme C		Citrulline Enzyme C	Citrulline Enzyme C	Citrulline Enzyme C
Arginine		Arginine	Arginine	Arginine

آموختید که RNA از لحاظ شیمیایی شبیه DNA است، به جز آنکه به جای قند دئوکسی‌ریبوز^۲ حاوی ریبوز است و در عوض تیمین دارای باز نیتروژنی یوراسیل می‌باشد (به شکل ۲۶ ۵ نگاه کنید). بنابراین هر نوکلئوتید در طول رشته DNA حاوی بازهای آدنین، گوانین، سیتوزین یا تیمین است و هر نوکلئوتید در طول رشته RNA حاوی بازهای آدنین، گوانین، سیتوزین یا یوراسیل می‌باشد. معمولاً یک مولکول RNA تک‌رشته‌ای است.

به طور معمول، جریان اطلاعات از ژن تا پروتئین با مفاهیم زبان‌شناسی توصیف می‌شود، زیرا اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها پلی‌مرهایی از توالی‌های خاص مونومری هستند که اطلاعات را مشابه توالی‌های خاصی از حروف در زبانی مثل زبان انگلیسی، انتقال می‌دهند. در DNA یا RNA، مونومرها چهار نوع نوکلئوتید هستند که در بازهای نیتروژنی‌شان با یکدیگر اختلاف دارند. ژن‌ها معمولاً دارای صدها یا هزاران نوکلئوتید هستند و هر کدام یک توالی اختصاصی از بازها را دارند. هر پلی‌پپتید در یک پروتئین نیز مونومرهایی دارد که در یک ترتیب خطی ویژه سازمان‌دهی شده‌اند (ساختار اولیه پروتئین) اما مونومرهای آن، بیست نوع آمینواسید می‌باشند. بنابراین اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها حاوی اطلاعاتی هستند که به دو زبان شیمیایی مختلف نوشته شده است. انتقال اطلاعات از DNA به پروتئین، نیازمند دو مرحله اصلی رونویسی و ترجمه می‌باشد.

رونویسی، ساخت RNA از روی DNA می‌باشد. هر دو نوع نوکلئیک اسید از یک زبان مشابه استفاده می‌کنند بنابراین اطلاعات به راحتی از یک مولکول به دیگری رونویسی یا کپی‌برداری می‌شود. درست مانند زمانی که یک رشته DNA، الگوی ساخت رشته مکمل جدید را در فرایند همانندسازی مهیا می‌سازد، این رشته، الگوی لازم برای سرهم‌بندی یک توالی از نوکلئوتیدهای RNA را نیز فراهم می‌کند. این نوع مولکول RNA را **RNA پیک**^۳ می‌نامند، زیرا حامل پیام ژنتیکی از DNA به ماشین سنتز پروتئین سلول است. (رونویسی یک اصطلاح کلی برای سنتز هر نوع RNA از روی الگوی DNA است. بعداً در این فصل در مورد دیگر انواع RNA که از طریق رونویسی تولید می‌شوند مطالبی را خواهید آموخت.)

ترجمه، ساخت یک پلی‌پپتید است که تحت فرمان RNA پیک انجام می‌گیرد. در این مرحله، در زبان ارتباطی یک تغییر ایجاد می‌شود: سلول توالی بازی مولکول RNA پیک را به توالی

گواه دیگر برای فرضیه یک ژن یک آنزیم با آزمایش‌هایی به دست آمد که فقدان آنزیم‌های خاصی در جهش‌یافته‌ها را نشان می‌داد. بیدل و تیتوم در سال ۱۹۵۸ برای این کشف که ژن‌ها از طریق تنظیم کردن واکنش‌های شیمیایی خاصی عمل می‌کنند، برنده جایزه نوبل شدند.

محصولات بیان ژن: یک داستان ناتمام

هنگامی که دانشمندان نکات بیشتری در مورد پروتئین‌ها آموختند، فرضیه «یک ژن - یک آنزیم» را بازنگری کردند. نخست اینکه، همه پروتئین‌ها آنزیم نیستند. کراتین، که پروتئین ساختمانی موی حیوانات است و هورمون انسولین، دو مثال از پروتئین‌های غیرآنزیمی می‌باشند. به دلیل اینکه بعضی از محصولات پروتئینی ژن‌ها، آنزیم نیستند، زیست‌شناسان مولکولی اصطلاح «یک ژن - یک پروتئین» را مناسب‌تر دانستند. در عین حال، بسیاری از پروتئین‌ها از دو یا چندین زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده‌اند که هر پلی‌پپتید به وسیله ژن اختصاصی خود تعیین می‌شود. مثلاً هموگلوبین یا پروتئین ناقل اکسیژن در گلبول‌های قرمز مهره‌داران، از دو نوع پلی‌پپتید ساخته می‌شود، و بنابراین دو ژن این پروتئین را رمز می‌کند (شکل ۲۰ ۵ را ببینید). بنابراین فرضیه اولیه بیدل و تیتوم به فرضیه «یک ژن - یک پلی‌پپتید» تغییر یافت. حتی این عبارت نیز کاملاً درست نیست. نخست اینکه، بسیاری از ژن‌های یوکاریوتی می‌توانند در فرایندی به نام پیرایش متناوب^۱، تعدادی از پلی‌پپتیدهای مرتبط به هم را رمز کنند، مطلبی که بعداً در این فصل خواهید آموخت. دوم اینکه، برخی ژن‌ها، مولکول‌های RNA را رمز می‌کنند که فعالیت‌های مهمی در سلول دارند، با وجود این هیچ‌گاه به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند. اکنون، بر روی ژن‌هایی که پلی‌پپتیدها را رمز می‌کنند، تمرکز می‌کنیم. (توجه داشته باشید که معمولاً به این فرآورده‌های ژنی، به جای اینکه به طور دقیق تر پلی‌پپتید گفته شود، پروتئین گفته می‌شود - رویه‌ای که در این کتاب با آن مواجه خواهید بود.)

اصول اساسی رونویسی و ترجمه

ژن‌ها دستورالعمل‌های ساخت پروتئین‌های خاصی را مهیا می‌کنند. اما ژن مستقیماً پروتئینی تولید نمی‌کند. پل ارتباطی بین DNA و ساخت پروتئین، اسید نوکلئیک RNA است. در فصل ۵

2- Deoxyribose
3- Messenger RNA (mRNA)

1- Alternative splicing

رهبری می‌گردند:



این مفهوم توسط فرانسیس کریک^۶ در سال ۱۹۵۶ «اصل مرکزی»^۷ نامیده شد. چگونه این مفهوم در طول زمان حفظ شده است؟ در دهه ۱۹۷۰ دانشمندان با شگفتی دریافتند که بعضی از مولکول‌های RNA می‌توانند به‌عنوان الگویی برای DNA عمل کنند. به‌هرحال، چنین استثنای نادری این عقیده را که اطلاعات ژنتیکی از DNA به RNA و سپس به پروتئین جریان می‌یابد را باطل نمی‌کند. در مبحث بعد، ما در این باره بحث می‌کنیم که چگونه دستورالعمل‌های اتصال آمینواسیدها به یک ترتیب خاص، در نوکلئیک اسیدها رمز می‌شوند.

رمزگان ژنتیکی^۸

زیست‌شناسانی که فرض می‌کردند دستورالعمل‌های ساخت پروتئین درون DNA رمزگذاری شده است، با یک مسأله روبه‌رو شدند: تنها چهار باز نوکلئوتیدی وجود دارد که می‌باید بیست آمینواسید را تعیین نمایند. بنابراین رمزگان (کدهای) ژنتیکی نمی‌تواند همانند زبان پر از حروف چینی باشد که در آن هر علامت نمایان‌گر یک کلمه خاص است. بنابراین چه تعداد باز نمایان‌گر یک آمینواسید خواهد بود؟

کدون‌ها: بازهای سه‌گانه

اگر هر باز نوکلئوتیدی به یک آمینواسید خاص ترجمه می‌شد، تنها چهار آمینواسید (از مجموع بیست عدد) می‌توانستند تعیین شوند. آیا یک زبان با کلمات رمز دوحرفی برای این منظور کافی نیست؟ به‌عنوان مثال اگر بازهای AG می‌توانست یک آمینواسید و بازهای GT نیز آمینواسید دیگری را مشخص سازد، از آنجا که چهار باز وجود دارد این فرمول نیز تنها شانزده آرایش ممکن را (معادل ۴^۲) به ما می‌دهد که هنوز برای رمزگذاری تمام بیست آمینواسید کافی نیست.

آمینواسیدی یک پلی‌پپتید ترجمه می‌نماید. جایگاه‌های ترجمه همان ریبوزوم‌ها^۱ هستند، ذرات پیچیده‌ای که شرایط لازم برای اتصال منظم آمینواسیدها به زنجیره پلی‌پپتیدی را فراهم می‌سازند.

رونویسی و ترجمه در تمام موجودات زنده رخ می‌دهند. از فصل یک به‌یاد دارید که سه قلمرو^۲ جانداران وجود دارد: باکتری‌ها، آرکی باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها. موجودات دو قلمرو اول به‌عنوان پروکاریوت دسته‌بندی می‌شوند چون سلول‌هایشان فاقد غشای هسته (ویژگی تعیین‌کننده برای سلول‌های یوکاریوت) می‌باشد. بیشتر مطالعات مربوط به رونویسی و ترجمه روی باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها انجام شده‌اند که تمرکز اصلی ما در این فصل هستند. البته دانسته‌های ما در مورد این مراحل در آرکی باکتری‌ها عقب‌تر است. در بخش آخر این فصل، کمی در مورد بیان ژن در این دسته هم بحث خواهیم کرد.

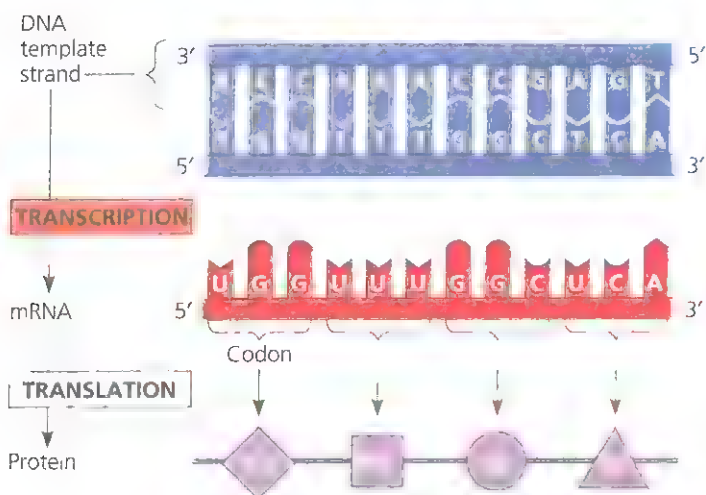
با آنکه مکانیسم‌های پایه‌ای رونویسی و ترجمه در باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها مشابه است، تفاوت مهمی در نحوه جریان اطلاعات ژنتیکی درون این سلول‌ها وجود دارد. چون باکتری فاقد هسته است DNA آن نیز از ریبوزوم‌ها و دیگر عوامل ساخت پروتئین فاصله چندانی ندارد (شکل ۳a-۱۷). در ادامه خواهید دید که این موضوع سبب می‌شود ترجمه یک RNA پیک در باکتری، درحالی‌که هنوز رونویسی آن درحال انجام است، آغاز شود. برخلاف آن، در سلول یوکاریوتی، غشای هسته فرایندهای ترجمه و رونویسی را از نظر مکان و زمان انجام، مجزا می‌کند (شکل ۳b-۱۷). رونویسی در هسته روی داده و سپس RNA پیک به سیتوپلاسم، محل انجام ترجمه، منتقل می‌گردد. اما قبل از آنکه رونوشت‌های RNA یوکاریوتی هسته را ترک نمایند، به شیوه‌های مختلف تغییراتی بر روی آنها انجام می‌گیرد تا RNA پیک نهایی و عملکردی تولید شود. رونویسی از یک ژن یوکاریوتی رمزکننده پروتئین منجر به ساخت RNA پیک اولیه^۳ می‌شود و پردازش RNA موجب تولید RNA پیک بالغ نهایی خواهد شد. رونوشت اولیه RNA از هر ژن، از جمله ژن‌های رمزکننده RNAهایی که به پروتئین ترجمه نمی‌شوند را رونوشت نخستین^۵ می‌نامند.

حال مطالب گذشته را خلاصه می‌کنیم. ژن‌ها ساخت پروتئین را توسط پیام‌های ژنتیکی به‌شکل RNA پیک برنامه‌ریزی می‌کنند. به‌عبارت دیگر، سلول‌ها به‌وسیله یک سلسله فرامین مولکولی،

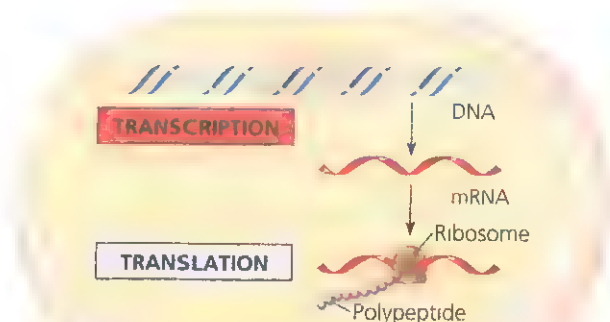
- 1- Ribosomes
- 2- Domain
- 3- pre-mRNA
- 4- RNA processing
- 5- Primary transcript

رمز شده (به عبارتی، ۴^۲) وجود خواهد داشت که بیشتر از مقدار لازم برای تعیین تمام آمینواسیدها می‌باشد. آزمایش‌ها تأیید نمودند که جریان اطلاعات از ژن به پروتئین، برپایه یک رمز سه‌تایی بنا نهاده شده و دستورالعمل‌های ژنتیکی برای ساخت زنجیره پلی‌پپتیدی، به صورت یک سری کلمات سه‌نوکلئوتیدی نامپوشان، بر روی DNA نوشته شده است که mRNA را می‌سازند و بعداً به زنجیره آمینواسیدها ترجمه می‌شود (شکل ۴-۱۷).

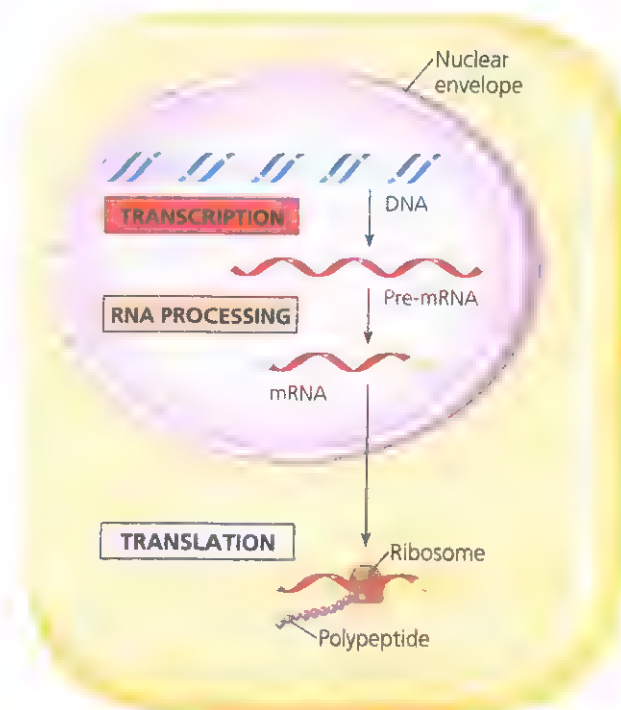
ژن در هنگام رونویسی، توالی بازهای مولکول RNA پیک را تعیین می‌کند. در مورد هر ژن، تنها یکی از دو رشته DNA رونویسی می‌شود. این رشته به دلیل آنکه توالی نوکلئوتیدهای RNA را تعیین می‌کند، رشته الگو^۱ نامیده می‌شود. رشته DNA مورد نظر می‌تواند برای بعضی از ژن‌ها نقش رشته الگو را ایفا نماید درحالی‌که ممکن است برای ژن‌های دیگر در سایر نواحی، رشته مکمل آن، نقش الگو را ایفا کند. البته



شکل ۴ ۱۷ رمز سه‌گانه. در هر ژن، یک رشته DNA به عنوان الگوی رونویسی عمل می‌کند. قوانین جفت شدن بازها در مورد همانندسازی DNA برای رونویسی نیز صادق است. با این تفاوت که در RNA بازپوراسیل جای تیمین را می‌گیرد. در هنگام ترجمه، RNA پیک به صورت یک توالی از بازهای سه‌تایی به نام کدون خوانده می‌شود. هر کدون مشخص‌کننده یک آمینواسید است که باید به رشته پلی‌پپتیدی درحال رشد افزوده شود. RNA پیک در جهت ۳' → ۵' خوانده می‌شود. توالی mRNA را با توالی رشته DNA غیر الگو مقایسه کنید. هر دو مورد از ۳' → ۵' خوانده شوند.



(a) سلول باکتریایی. در یک سلول باکتریایی که فاقد هسته است، mRNA می‌تواند از رونویسی، بدون هیچ پردازش اضافی، بلافاصله ترجمه می‌شود.



(b) سلول یوکاریوتی. هسته قسمت مجزایی برای رونویسی فراهم می‌کند. رونویس اولیه RNA، که mRNA اولیه نامیده می‌شود، قبل از اینکه هسته را به صورت mRNA ترک کند، به روش‌های متعددی پردازش می‌شود.

شکل ۳ ۱۷ مرور: نقش رونویسی و ترجمه در جریان اطلاعات

ژنتیکی. در سلول، اطلاعات وراثتی از DNA به RNA و سپس پروتئین جریان دارد. دو مرحله مهم از جریان اطلاعات، رونویسی و ترجمه هستند. مدل نقاشی (کوچک) قسمت (a) و (b) بعداً در این فصل همراه با چند شکل آمده است. تا به عنوان یک طرح راهنما به شما کمک کند. دقت کنید که یک شکل بخصوص با کدام قسمت این طرح کلی جور در می‌آید.

بازهای نوکلئوتیدی سه‌تایی، کوچک‌ترین واحدهای هم‌اندازه‌ای هستند که می‌توانند همه آمینواسیدها را رمزگذاری نمایند. اگر هر آرایشی از سه باز متوالی، یک آمینواسید را مشخص نماید، ۶۴ کلمه

توجه داشته باشید که در مورد هر ژن خاص، همیشه فقط یک رشته به عنوان رشته الگو استفاده می‌شود.

یک مولکول RNA پیک به جای آنکه کاملاً مشابه DNA الگو باشد، مکمل آن است زیرا بازهای RNA براساس قوانین جفت شدن بازها بر روی رشته الگو قرار می‌گیرند. رابطه جفت‌بازها مشابه همانندسازی DNA هستند به جز آنکه یوراسیل که به جای تیمین در مولکول RNA جایگزین شده، با آدنین جفت می‌شود و نوکلئوتیدهای RNA پیک به جای دئوکسی‌ریبوز حاوی ریبوز هستند. همچون یک رشته جدید DNA، مولکول RNA نیز به صورت ناهمسو^۱ از روی رشته DNA الگو ساخته می‌شود. (برای مرور معنای ناهمسو و انتهاهای ۳' و ۵' رشته نوکلئیک اسید به شکل ۷-۱۶ توجه کنید.) به طور مثال، باز سه‌گانه ACC بر روی DNA (به صورت ۵'-ACC-۳' نوشته می‌شود)، یک الگو را برای بازهای ۳'-UGG-۵' بر روی مولکول RNA پیک فراهم می‌کند. بازهای سه‌گانه RNA پیک، کدون^۲ نامیده شده و به طور متداول در جهت ۳' → ۵' نوشته می‌شوند. در مثال اخیر، UGG، کدونی برای آمینواسید تریپتوفان (به اختصار Trp) است. همچنین واژه کدون گاه برای بازهای سه‌گانه DNA بر روی رشته غیرالگو نیز استفاده می‌شود. این کدون‌ها مکمل رشته الگو و همسان با توالی RNA پیک هستند، به جز آنکه به جای یوراسیل، تیمین دارند. (به همین دلیل رشته DNA غیرالگو را گاهی «رشته رمزگذار»^۳ نیز می‌نامند.)

هنگام ترجمه، توالی کدون‌های مولکول RNA پیک رمزگشایی شده و به توالی آمینواسیدهای سازنده پلی‌پپتید ترجمه می‌شود. کدون‌ها به وسیله ماشین ترجمه در جهت ۳' → ۵' بر روی RNA پیک خوانده می‌شوند. هر کدون تعیین می‌کند که کدام یک از بیست آمینواسید در موقعیت مربوطه به پلی‌پپتید اضافه خواهد شد. چون کدون‌ها، بازهای سه‌تایی هستند، تعداد نوکلئوتیدهای تشکیل‌دهنده یک پیام ژنتیکی می‌بایستی سه برابر تعداد آمینواسیدهای سازنده محصول پروتئینی باشد. به عنوان مثال، سیصد نوکلئوتید بر روی رشته RNA پیک برای رمزگذاری یک پلی‌پپتید به طول صد آمینواسید لازم است.

رمزگشایی کد ژنتیکی

زیست‌شناسان مولکولی، رمزهای حیات را در اوایل دهه هفتاد رمزگشایی نمودند، یعنی هنگامی که مجموعه‌ای از آزمایش‌های پیچیده، ترجمه هریک از کدون‌های RNA را آشکار ساخت. اولین

کدون در سال ۱۹۶۱ توسط مارشال نیرنبرگ^۴ و همکارانش در انستیتو ملی بهداشت کشف گردید. نیرنبرگ یک RNA پیک مصنوعی را با اتصال نوکلئوتیدهای RNA یکسان که حاوی باز یوراسیل بودند تولید نمود. مهم نبود که در کجا پیام RNA آغاز یا خاتمه یابد، زیرا RNA تنها حاوی توالی تکراری از یک کدون یعنی UUU بود. نیرنبرگ این توالی «پلی‌یوراسیل» را به مخلوط لوله آزمایش حاوی آمینواسیدها، ریبوزوم و دیگر عوامل لازم برای ساخت پروتئین، اضافه نمود. سیستم مصنوعی وی، پلی‌یوراسیل را به یک پلی‌پپتید حاوی آمینواسید فنیل‌آلنین که به صورت یک رشته پلی‌فنیل‌آلنین بلند به هم وصل شده بودند، ترجمه کرد. بنابراین نیرنبرگ نشان داد که کدون UUU بر روی RNA پیک، آمینواسید فنیل‌آلنین را تعیین می‌کند. به زودی، آمینواسیدهای تعیین‌شده به وسیله کدون‌های AAA، GGG و CCC، شناسایی شدند.

گرچه تکنیک‌های پیشرفته تری برای رمزگشایی بازهای سه‌تایی مخلوط، همانند AUA و CGA نیاز بود، اما تا اواسط دهه هفتاد همه ۶۴ کدون موجود کشف گردیدند. همان‌گونه که شکل ۵-۱۷ نشان می‌دهد، از ۶۴ رمز سه‌گانه، ۶۱ عدد مخصوص آمینواسیدها است. سه کدونی که آمینو اسیدها به آنها نسبت داده نشده، علائم توقف یا کدون‌های پایان هستند که پایان ترجمه را نشان می‌دهند. توجه داشته باشید که کدون AUG دو کاربرد دارد: این کدون هم آمینواسید متیونین را مشخص می‌کند و هم به عنوان علامت شروع یا کدون آغازین عمل می‌کند. پیام ژنتیکی با کدون AUG بر روی RNA پیک آغاز می‌شود که این کدون علامتی است که به ماشین ساخت پروتئین، محل شروع ترجمه RNA پیک را نشان می‌دهد. (به دلیل آنکه AUG نمایان‌گر متیونین است، زنجیره پلی‌پپتیدی وقتی که ساخته می‌شود با متیونین آغاز خواهد شد. البته ممکن است این آمینواسید آغازگر در مراحل بعد به وسیله یک آنزیم از زنجیره برداشته شود.)

با توجه به شکل ۵-۱۷ خواهید فهمید که در رمزگان ژنتیکی، وجود چندین کدون هم‌معنی (فراوانی)^۵ و نه کدون‌هایی با چندین معنی، بارز است. برای مثال، گرچه کدون‌های GAA و GAG هر دو مشخص‌کننده گلوتامیک اسید هستند (هم‌معنی بودن)، هیچ یک از آنها بیان‌گر آمینواسید دیگری نیستند (عدم وجود کدون چندمعنی). وجود کدون‌های هم‌معنی در رمزگان ژنتیکی، امری تصادفی نیست. در اکثر موارد، کدون‌های هم‌معنی یک آمینواسید ویژه، تنها در باز سوم از توالی سه‌گانه تفاوت دارند. در ادامه فصل به فواید این امر اشاره خواهیم کرد.

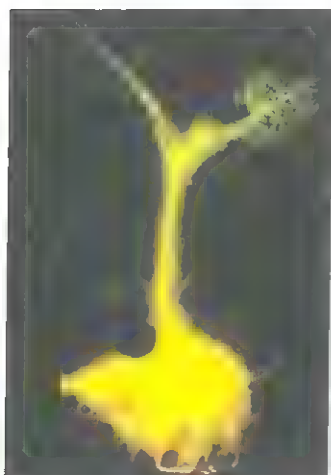
1- Antiparallel
2- Codon
3- Coding strand

4- Marshall Nirenberg
5- Redundancy

تکامل رمزگان ژنتیکی

رمزگان ژنتیکی تقریباً عمومیت داشته و در بین جانداران، از ساده‌ترین باکتری‌ها تا پیچیده‌ترین جانوران، مشترک می‌باشد. به‌عنوان نمونه، کدون CCG در تمام موجوداتی که رمزگان ژنتیکی آنها ارزیابی شده است به آمینواسید پرولین ترجمه می‌شود. در آزمون‌های آزمایشگاهی، ژن‌ها در صورتی که از یک گونه به گونه دیگر انتقال داده شوند، قادر هستند رونویسی شده و ترجمه گردند (شکل ۶-۱۷). باکتری می‌تواند با ورود ژن‌های انسانی، به‌گونه‌ای برنامه‌ریزی شود که پروتئین خاص انسانی را برای مقاصد پزشکی تولید نماید. چنین کاربردهایی، پیشرفت‌های شگرف بسیاری را در زیست‌فناوری ایجاد نموده است (فصل ۲۰ را نگاه کنید).

استثنائاتی نیز در عمومی بودن رمزگان ژنتیکی وجود دارد که شامل سیستم‌های ترجمه‌ای هستند که در آن تعداد محدودی از کدون‌ها با کدون‌های متداول اختلاف دارند. چنین تغییرات محدودی در رمزگان ژنتیکی برخی یوکاریوت‌های تک‌سلولی، و ژن‌های اندامک‌های بعضی گونه‌ها یافت می‌شود. بعضی از پروکاریوت‌ها قادر هستند کدون‌های خاتمه را به یک یا دو آمینواسیدی که در بیشتر جانداران یافت نمی‌شود ترجمه نمایند.



(a) گیاه تنباکویی که یک ژن کرم شب‌تاب را بیان می‌کند. این نور زرد در اثر واکنش شیمیایی به‌وجود می‌آید که توسط فراورده پروتئینی ژن کرم شب‌تاب، کانالیز می‌شود.

(b) خوکی که یک ژن ستاره دریایی را بیان می‌کند. پژوهشگران ژن یک پروتئین فلوتوسنت را وارد تخمک‌های بارور شده خوک کردند. یکی از این تخم‌ها به این خوک فلوتوسنت تکوین یافت.

شکل ۶-۱۷ بیان ژن‌ها از گونه‌ای متفاوت. به‌دلیل مشترک بودن رمزگان ژنتیکی در بین اشکال مختلف حیات، این امکان وجود دارد که گونه‌ای را با انتقال DNAی گونه دیگری به آن، قادر به تولید پروتئین‌های اختصاصی آن گونه کرد.

		Second mRNA base									
First mRNA base (5' end of codon)	U	UUU	UCU	UAU	UGU						
		UUC				UCC	UAC	UGC			
		UUA							UCA	UAA Stop	UGA Stop
		UUG									
	C	CUU	CCU	CAU	CGU						
		CUC				CCC	CAC	CGC			
		CUA							CCA	CAA	CGA
		CUG									
	A	AUU	ACU	AAU	AGU						
		AUC				ACC	AAC	AGC			
		AUA							ACA	AAA	AGA
		AUG Met or start									
	G	GUU	GCU	GAU	GGU						
GUC		GCC				GAC	GGC				
GUA								GCA	GAA	GGA	
GUG											GCG

Ser

Tyr

Cys

Leu

Leu

Trp

Pro

His

Arg

Gln

Asn

Ser

Ile

Thr

Lys

Arg

Val

Ala

Asp

Gly

Met or start

Third mRNA base (3' end of codon)

شکل ۵-۱۷ واژه‌نامه رمزگان ژنتیکی. سه باز هر کدون RNA پیک در اینجا به‌صورت اولین، دومین و سومین باز، نشان داده شده است و بر روی RNA پیک در جهت ۳' → ۵' خوانده می‌شوند. کدون AUG تنها بیانگر آمینواسید متیونین است بلکه به‌عنوان علامت آغازین برای ریبوزوم نیز عمل نموده تا ترجمه RNA پیک از آن نقطه شروع شود. از ۶۴ کدون موجود، سه کدون نقش علامت پایان را داشته و انتهای پیام ژنتیکی را نشان می‌دهند.

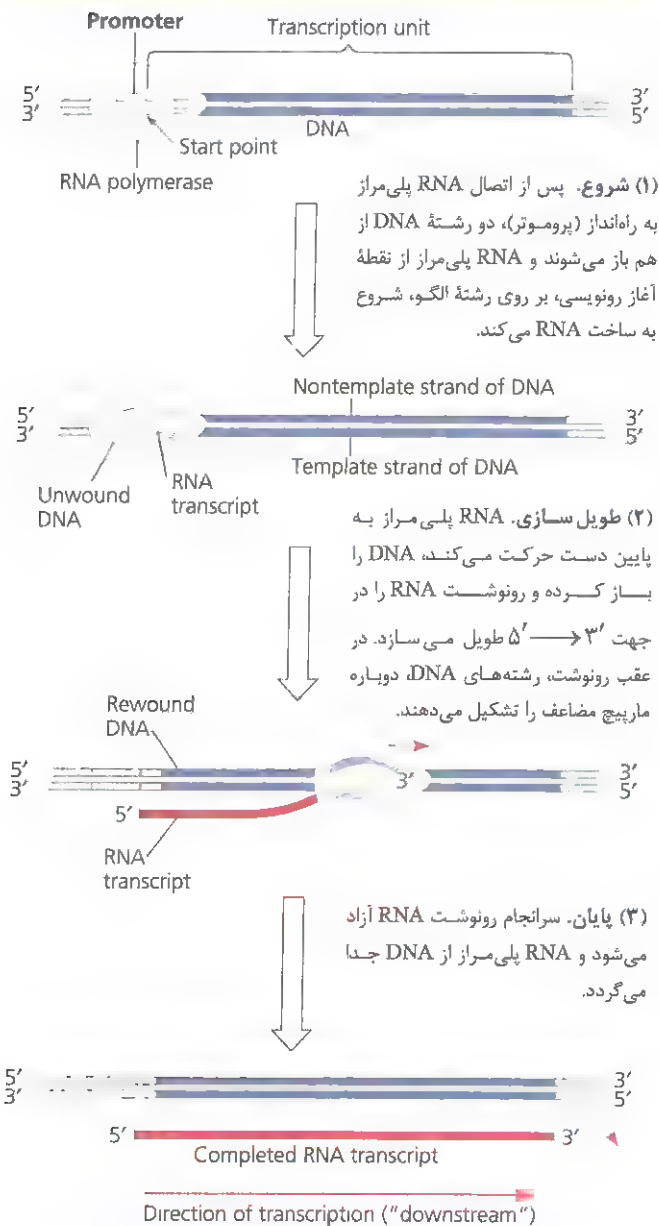
توانایی ما در درک و استخراج پیام معنادار از یک زبان نوشتاری، بستگی به خواندن علائم در یک نظم و دسته‌بندی صحیح یعنی چهارچوب خواندن^۱ صحیح دارد. به این عبارت توجه کنید:

"The red dog ate the bug"

از یک نقطه اشتباه دوباره دسته‌بندی کنید. نتیجه آن احتمالاً نامفهوم خواهد بود، مثل این دسته‌بندی "her edd oga tet heb ug".

چهارچوب خواندن در زبان مولکولی سلول‌ها نیز اهمیت دارد. زنجیره کوتاه پلی‌پپتیدی که در شکل ۴-۱۷ به‌عنوان مثال نشان داده شده است، تنها در صورتی به‌درستی ساخته خواهد شد که نوکلئوتیدهای RNA پیک از سمت چپ به راست (۳' → ۵') در دسته‌هایی سه‌تایی و به‌شکل UGG UUU GGC UCA خوانده شوند. گرچه پیام ژنتیکی بدون هیچ فاصله‌ای بین کدون‌ها نوشته شده است، دستگاه ساخت پروتئین سلولی، پیام را به‌صورت یک مجموعه از کلمات سه‌حرفی ناهمپوشان می‌خواند. این پیام به‌صورت یک مجموعه از کلمات همپوشان UGGUUU و مانند آن که تبدیل به یک پیام متفاوت می‌شود خوانده نمی‌شود.

یک آنزیم به نام RNA پلی‌مراز^۱ دو رشته DNA را از همدیگر باز کرده و نوکلئوتیدهای RNA را هنگامی که با الگوی DNA جفت‌باز تشکیل می‌دهند، به هم متصل می‌کند (شکل ۷-۱۷). همچون



◀ **شکل ۷-۱۷ مراحل رونویسی: آغاز، طولی شدن و پایان.** این تصویر کلی از رونویسی در مورد یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها صادق است اما جزئیات پایان در این دو سلول همان‌گونه که در متن شرح داده شده، تفاوت دارد. همچنین در یک باکتری، رونوشت RNA بلافاصله به عنوان RNA پیک مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما در یوکاریوت‌ها ابتدا بایستی تحت فرایند پردازش قرار گیرد.

استفاده از رشته الگو را در رونویسی و همانندسازی با یکدیگر مقایسه کنید.

شکل ۱۷-۱۶ را ببینید.

با وجود این استثنای اهمیت تکاملی رمزگان تقریباً عمومی، آشکار است. وجود یک زبان ژنتیکی مشترک در همه موجودات زنده باید در مراحل بسیار اولیه تاریخچه حیات عمل می‌کرده است - آن قدر زود که در اجداد مشترک همه جانداران امروزی وجود داشته باشد. یک واژه‌نامه ژنتیک مشترک، یادآور نوعی رابطه خویشاوندی است که تمام حیات موجود در کره زمین را به هم مرتبط می‌نماید.

پرسش‌های مبحث ۱-۱۷

۱. ارتباط دهید در یک مقاله پژوهشی در مورد آلکاپتونوریا که در سال ۱۹۰۲ منتشر شد، گارود پیشنهاد کرد که انسان‌ها برای یک آنزیم بخصوص دو «صفت» (آلل) را به ارث می‌برند و در مورد فرزندی که این اختلال را دارد، هر دو والد بایستی یک آلل معیوب را به اشتراک گذاشته باشند. در حال حاضر، این اختلال غالب نامیده می‌شود یا مغلوب؟ مفهوم ۱۴۴ را ببینید.
۲. انتظار دارید که از یک RNA پیک پلی-G به طول ۳۰ نوکلئوتید چه محصول پروتئینی حاصل گردد؟
۳. **رسم کنید** رشته الگوی یک ژن حاوی توالی 5' - TTCAGTCGT - 3' می‌باشد. توالی غیرالگو و توالی RNA پیک را با مشخص کردن انتهای 5' و 3' هریک رسم کنید. دو توالی را با یکدیگر مقایسه کنید.
۴. **چه می‌شد اگر؟** تصور کنید که توالی غیرالگوی سؤال ۳ به جای توالی الگوی آن، رونویسی می‌شد. توالی RNA پیک را رسم کنید و با استفاده از شکل ۵-۱۷ آن را ترجمه نمایید (حتماً به انتهای 3' و 5' توجه کنید). پیش‌بینی کنید پروتئین حاصل از ترجمه رشته غیرالگو، اگر اصلاً عملکردی داشته باشد، چقدر خوب عمل می‌کند؟ برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۱۷-۲ نگاهی دقیق‌تر به رونویسی: فرایند ساخت RNA

از روی DNA

اکنون که ما منطق زبان‌شناختی و اهمیت تکاملی رمزگان ژنتیکی را بیان کردیم، آماده می‌شویم تا رونویسی، اولین قدم در بیان ژن، را به‌طور مفصل بررسی کنیم.

عوامل مولکولی رونویسی

RNA پیک، که ناقل اطلاعات از DNA به ماشین تولید پروتئین سلولی است، از روی رشته الگوی ژن رونویسی می‌شود.

اتصال RNA پلی‌مراز و آغاز رونویسی

راه‌انداز یک ژن شامل یک توالی است که نقطه آغاز رونویسی (نوکلئوتیدی که ساخت RNA دقیقاً از آنجا شروع می‌شود) درون آن قرار داشته و معمولاً تا ده‌ها جفت نوکلئوتید فرادست (قبل از) نقطه آغاز امتداد می‌یابد. راه‌انداز علاوه بر عمل کردن به‌عنوان جایگاه اتصال برای RNA پلی‌مراز و تعیین محل آغاز رونویسی، تعیین می‌کند که کدام یک از دو رشته موجود در مارپیچ DNA به‌عنوان الگو استفاده خواهد شد.

نواحی خاصی از راه‌انداز، از اهمیت ویژه‌ای برای اتصال به RNA پلی‌مراز برخوردار هستند. در باکتری‌ها، خود RNA پلی‌مراز به‌طور اختصاصی راه‌انداز را تشخیص داده و به آن اتصال می‌یابد. در یوکاریوت‌ها، مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به نام عوامل رونویسی^۶، اتصال RNA پلی‌مراز و آغاز رونویسی را میانجی‌گری می‌کنند. تنها بعد از آنکه عوامل رونویسی خاصی به راه‌انداز چسبیدند، RNA پلی‌مراز II نیز می‌تواند به آن متصل شود. مجموعه کامل عوامل رونویسی به‌همراه RNA پلی‌مراز II متصل به راه‌انداز را مجموعه (کمپلکس) آغاز رونویسی^۷ می‌نامند. شکل ۸-۱۷، نقش عوامل رونویسی و یک توالی راه‌اندازی ضروری با نام جعبه TATA را در تشکیل کمپلکس آغازین در یوکاریوت‌ها نشان می‌دهد.

میانکشی بین RNA پلی‌مراز II یوکاریوتی و عوامل رونویسی، مثالی از اهمیت میانکشی‌های پروتئین با پروتئین در کنترل رونویسی یوکاریوت‌ها است. زمانی که پلی‌مراز، محکم به راه‌انداز DNA اتصال یافت، دو رشته DNA از هم باز شده و آنزیم رونویسی رشته الگو را آغاز می‌کند.

طویل شدن رشته RNA

همچنان که RNA پلی‌مراز در طول DNA شروع به حرکت می‌کند، به باز کردن مارپیچ دوتایی DNA ادامه می‌دهد تا تقریباً ده تا بیست باز DNA را در هر لحظه برای جفت شدن با نوکلئوتیدهای RNA در معرض قرار دهد (شکل ۹-۱۷). این آنزیم در حین عبور از مارپیچ دوتایی DNA، نوکلئوتیدها را به انتهای ۳' مولکول RNA در حال رشد می‌افزاید. در پشت این مجموعه روبه جلوی ساخت RNA، مولکول RNA ساخته‌شده، از الگوی DNA خود جدا شده و ساختار مارپیچ دوتایی DNA دوباره تشکیل می‌شود. رونویسی در یوکاریوت‌ها با سرعتی معادل ۴۰ نوکلئوتید در ثانیه پیش می‌رود.

DNA پلی‌مراز که عملکرد همانندسازی DNA را انجام می‌دهد، آنزیم‌های RNA پلی‌مراز نیز می‌توانند یک پلی‌نوکلئوتید را تنها در جهت ۳' > ۵' سرهم‌بندی کنند. اما برخلاف DNA پلی‌مراز، RNA پلی‌مراز قادر است ساخت یک رشته را بدون نیاز به پرایمر آغاز کند.

توالی‌های خاصی از نوکلئوتیدها بر روی DNA، محل آغاز و پایان رونویسی را نشان می‌دهند. آن بخشی از توالی DNA که RNA پلی‌مراز به آن متصل شده و رونویسی را آغاز می‌کند راه‌انداز^۱ نامیده می‌شود. در پروکاریوت‌ها، توالی که پایان رونویسی را علامت می‌دهد، خاتمه‌دهنده^۲ نامیده می‌شود. (فرایند پایان در یوکاریوت‌ها با پروکاریوت‌ها متفاوت است که در ادامه شرح خواهیم داد). زیست‌شناسان مولکولی جهت انجام رونویسی را، «پایین‌دست» یا «فرودست»^۳ و جهت دیگر را، «بالادست» یا «فرادست»^۴ نام‌گذاری می‌کنند. این اصطلاحات همچنین برای بیان موقعیت توالی‌های نوکلئوتیدی درون RNA یا DNA نیز استفاده می‌شوند، بنابراین توالی راه‌انداز در DNA، فرادست خاتمه‌دهنده است. قطعه‌ای از DNA که به یک مولکول RNA رونویسی می‌شود را یک واحد رونویسی^۵ می‌نامند.

باکتری‌ها یک نوع RNA پلی‌مراز دارند که علاوه بر RNA پیک، دیگر انواع RNA، مانند rRNA ریبوزومی را نیز رونویسی می‌کند. برخلاف آن، یوکاریوت‌ها در هسته خود سه نوع RNA پلی‌مراز دارند که به‌صورت اعداد I، II، III شماره‌گذاری شده‌اند. پلی‌مرازی که برای ساخت RNA پیک استفاده می‌شود RNA پلی‌مراز II نام دارد. دو RNA پلی‌مراز دیگر، انواعی از مولکول‌های RNA را رونویسی می‌کنند که ترجمه نمی‌شوند. در مبحث رونویسی که در ادامه آمده است، ابتدا ویژگی‌های مشترک ساخت RNA پیک در باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها و سپس بعضی از تفاوت‌های کلیدی آنها شرح داده شده است.

ساخت یک رونوشت RNA

همان‌گونه که در شکل ۷-۱۷ نشان داده شده و در ادامه شرح خواهیم داد، سه مرحله رونویسی شامل آغاز، طویل شدن و خاتمه رشته RNA می‌باشد. شکل ۷-۱۷ را مطالعه کنید تا با مراحل و اصطلاحات مورد استفاده در شرح این فرایند آشنا شوید.

- 1- Promoter
- 2- Terminator
- 3- Downstream
- 4- Upstream
- 5- Transcription unit

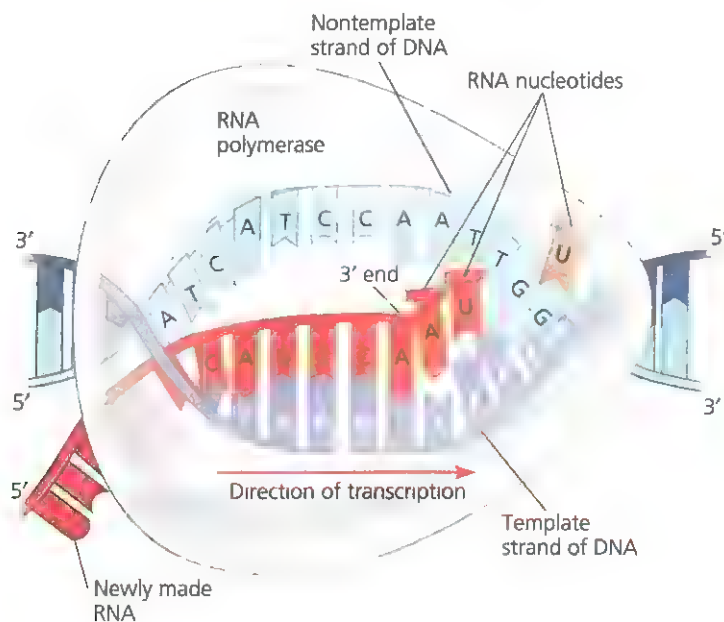
6- Transcription factors

7- Transcription Initiation Complex

خارج شده و طول هر یک از این رشته‌ها نمایانگر مسافتی (از رشته الگو) است که آنزیم از نقطه آغاز دور شده است. (به مولکول RNA پیک در شکل ۲۵-۱۷ توجه کنید). اجتماع همزمان تعداد زیادی مولکول پلی‌مراز که به‌طور هم‌زمان یک ژن منفرد را رونویسی می‌کنند، میزان RNA پیک حاصل از آن را افزایش داده و به سلول در تولید مقادیر بالای پروتئین کمک می‌نمایند.

پایان رونویسی

فرایند خاتمه رونویسی در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها تفاوت دارد. در پروکاریوت‌ها، رونویسی تا یک توالی خاتمه‌دهنده در DNA پیش می‌رود. توالی خاتمه‌دهنده رونویسی شده (توالی RNA)، به‌عنوان علامت پایان عمل کرده و موجب می‌شود که پلی‌مراز از DNA جدا شده و رونوشت را آزاد کند، که این رونوشت بلافاصله به‌عنوان RNA پیک استفاده خواهد شد. در یوکاریوت‌ها RNA پلی‌مراز II یک توالی از DNA به‌نام علامت پلی‌آدنیل شدن^۱ را رونویسی می‌کند که یک علامت پلی‌آدنیل شدن (AAUAAA) را در RNA پیک اولیه رمز می‌کند. سپس در نقطه‌ای حدود ۱۰ تا ۳۵ نوکلئوتید فرودست علامت AAUAAA، پروتئین‌هایی که

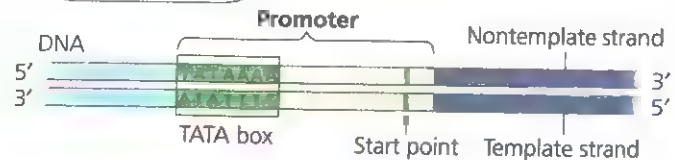


◀ شکل ۹ ۱۷ طولی شدن رونوشت RNA RNA پلی‌مراز در طول رشته DNA الگو حرکت می‌کند و نوکلئوتیدهای RNA مکمل را به انتهای ۳' رونوشت RNA در حال رشد می‌افزاید. در عقب پلی‌مراز، RNA تازه‌ساز از رشته الگو جدا می‌شود. آنگاه رشته الگو با رشته غیر الگو دوباره مارپیچ مضاعف تشکیل می‌دهد.

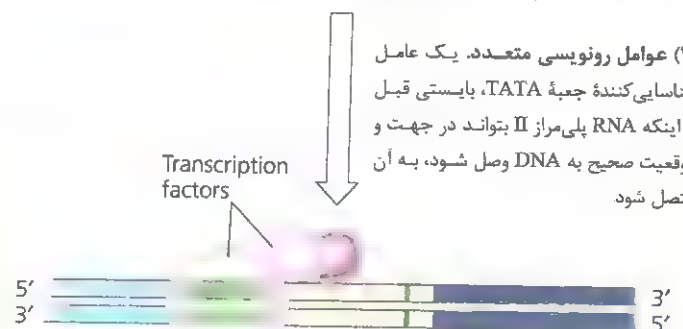
1- Polyadenylation signal



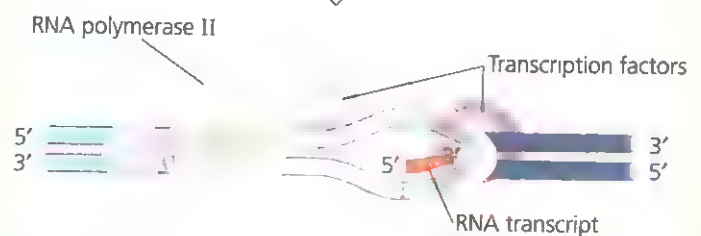
(۱) یک راه‌انداز یوکاریوتی معمولاً دارای یک جعبه TATA (توالی نوکلئوتیدی حاوی TATA) است، که حدود ۲۵ نوکلئوتید در فرادست نقطه آغاز رونویسی قرار دارد. (طلق قرار داد، توالی‌های نوکلئوتیدی بر اساس توالی رشته غیر الگو مشخص می‌شوند).



(۲) عوامل رونویسی متعدد، یک عامل شناسایی‌کننده جعبه TATA، بایستی قبل از اینکه RNA پلی‌مراز II بتواند در جهت و موقعیت صحیح به DNA وصل شود، به آن متصل شود



(۳) سایر عوامل رونویسی (ارغوانی) همراه با RNA پلی‌مراز II به DNA وصل می‌شوند و کمپلکس آغاز رونویسی را تشکیل می‌دهند. سپس RNA پلی‌مراز II، مارپیچ مضاعف DNA را باز می‌کند و سنتز RNA از نقطه آغاز بر روی رشته الگو آغاز می‌شود.



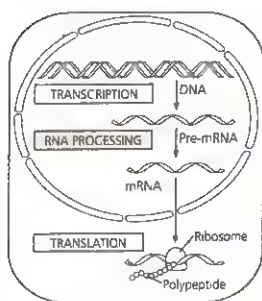
Transcription initiation complex

◀ شکل ۸ ۱۷ آغاز رونویسی بر روی یک راه‌انداز (پروموتور) یوکاریوتی.

در یک سلول یوکاریوتی، پروتئین‌هایی که فاکتورهای رونویسی نامیده می‌شوند واسطه آغاز رونویسی به‌وسیله آنزیم RNA پلی‌مراز II هستند.

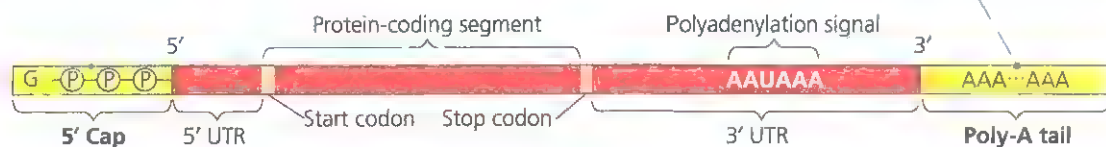
توضیح دهید که اگر این شکل شروع رونویسی را برای باکتری‌ها نشان می‌داد، می‌انکسش RNA پلی‌مراز با پروموتور چه تفاوتی داشت.

یک ژن منفرد می‌تواند به‌طور هم‌زمان توسط چندین مولکول RNA پلی‌مراز، به‌صورت پشت سر هم، همانند کاروانی از کامیون‌ها رونویسی گردد. رشته RNA در حال رشد، از پشت هر پلی‌مراز



A modified guanine nucleotide added to the 5' end

50-250 adenine nucleotides added to the 3' end



مورد ناحیه غیرقابل ترجمه 3' (UTR) و ناحیه غیرقابل ترجمه 5' (UTR) نیز صادق است.

تجزیه شدن می‌گردد. هنگامی که RNA پیک به سیتوپلاسم می‌رسد دو انتهای تغییر یافته به همراه پروتئین‌های خاص سیتوپلاسمی، اتصال به ریبوزوم را میسر می‌کنند. کلاهک 5' و دم پلی A به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. این مسأله در

شکل ۱۰-۱۷ پردازش RNA: افزودن کلاهک 5' و دم پلی A. آنزیم‌هایی دو انتهای مولکول RNA پیک اولیه یوکاریوتی را تغییر می‌دهند. انتهای تغییر یافته سبب تسهیل خروج RNA پیک از هسته و حفاظت از آن در مقابل

شود، تغییر می‌دهند. در حین فرایند پردازش RNA، هر دو انتهای رونوشت اولیه تغییر می‌یابد. همچنین در اغلب موارد، بخش‌های داخلی خاصی از مولکول RNA بریده شده و نواحی باقی‌مانده به یکدیگر چسبانیده می‌شوند. این تغییرات به تشکیل یک مولکول RNA پیک آماده برای ترجمه کمک می‌کنند.

تغییرات نواحی انتهایی RNA پیک

هر دو انتهای مولکول RNA پیک اولیه به روش خاصی تغییر می‌یابد (شکل ۱۰-۱۷). انتهای 5' که در ابتدا رونویسی می‌شود، بعد از رونویسی ۲۰ تا ۴۰ نوکلئوتید اول، یک نوکلئوتید گوانین تغییر یافته، به نام کلاهک 5' دریافت می‌کند. انتهای 3' مولکول RNA پیک اولیه نیز قبل از آنکه هسته را ترک کند، تغییر می‌یابد. به یاد آورید که RNA پیک اولیه به‌زودی پس از آنکه علامت پلی‌آدینیلایسون AAU AAA رونویسی شد، رها می‌شود. یک آنزیم، ۵۰ تا ۲۵۰ نوکلئوتید آدنین را به انتها 3' رونوشت می‌افزاید و تشکیل یک دم پلی A می‌دهد. کلاهک 5' و دم پلی A چندین عملکرد مهم را انجام می‌دهند. نخست آنکه به‌نظر می‌رسد آنها صدور RNA پیک بالغ از هسته را تسهیل می‌نمایند. دوم اینکه، آنها از تجزیه RNA پیک به‌وسیله آنزیم‌های هیدرولیزکننده جلوگیری می‌کنند. و سوم، هنگامی که RNA پیک به سیتوپلاسم رسید، هر دو ساختار به اتصال ریبوزوم به انتهای 5' RNA پیک کمک می‌کنند. شکل ۱۰-۱۷، تصویری از یک مولکول RNA پیک با کلاهک و دم را نشان می‌دهد. در این شکل همچنین نواحی

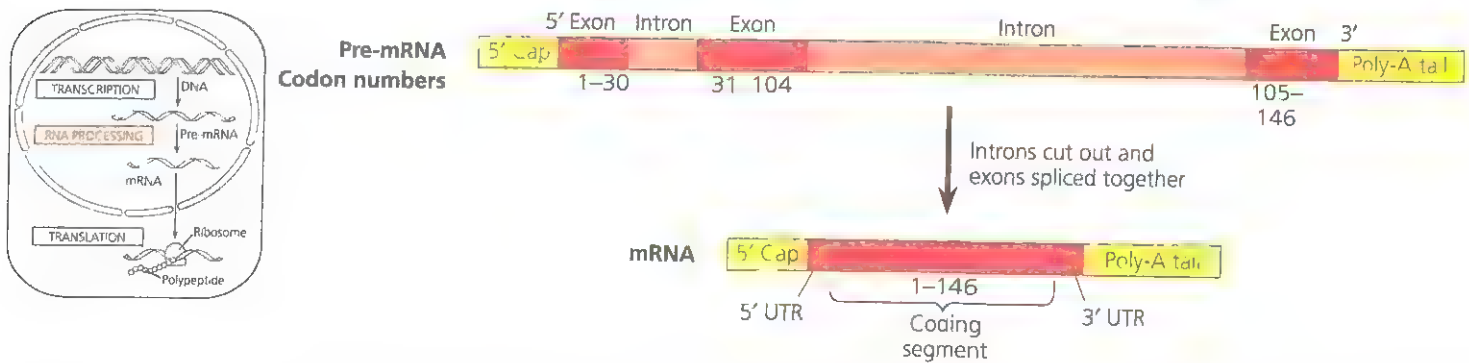
همراه رونوشت RNA در حال رشد هستند، RNA را بریده و RNA پیک اولیه را آزاد می‌کنند. آنزیم پلی‌مراز در ناحیه‌ای که RNA پیک اولیه بریده می‌شود به اندازه صدها نوکلئوتید به رونویسی ادامه می‌دهد. رونویسی زمانی که آنزیم در نهایت از روی DNA منحرف می‌شود (با یک مکانیسم نامعلوم) خاتمه می‌یابد. بعد از آنکه RNA پیک اولیه ساخته شد در خلال فرایند پردازش تغییر می‌یابد که موضوع بحث ما در بخش بعدی می‌باشد.

پرسش‌های بحث ۲-۱۷

۱. ارتباط دهید DNA پلی‌مراز و RNA پلی‌مراز را از لحاظ چگونگی عملکرد، نیاز به الگو و پرایمر، جهت سنتز و نوع نوکلئوتید مورد استفاده، با یکدیگر مقایسه کنید. شکل ۱۷-۱۶ را ببینید.
 ۲. راه‌انداز در انتهای فرادست واحد رونویسی قرار دارد یا در فرودست آن؟
 ۳. در یک پروکاریوت، RNA پلی‌مراز چگونه تشخیص می‌دهد که از کجا رونویسی یک ژن را آغاز کند؟ در یوکاریوت‌ها چه‌طور؟
 ۴. چه می‌شود اگر فرض کنید اشعه ایکس یک تغییر در توالی جعبه TATA در راه‌انداز یک ژن خاص ایجاد کند. این تغییر چگونه رونویسی ژن را تغییر می‌دهد؟ (شکل ۸-۱۷ را ببینید).
- برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۳-۱۷ سلول‌های یوکاریوتی، RNA را پس از رونویسی تغییر می‌دهند

آنزیم‌هایی در هسته سلول‌های یوکاریوتی، RNA پیک اولیه را به‌طور اختصاصی، قبل از آنکه پیام ژنتیکی به سیتوپلاسم فرستاده



بخشی از پروتئین را رمز نمی‌کنند) در حین پردازش RNA، اینترون‌ها بریده شده و اگزون‌ها به همدیگر چسبانیده می‌شوند.

آمینواسید طول دارد. ژن بتا - گلوبین و رونوشت RNA پیک اولی‌ها، سه اگزون دارند که متناسب با توالی‌هایی هستند که به عنوان RNA پیک بالغ هسته را ترک می‌کنند. (بخش‌های 5' UTR و 3' UTR غیرترجمه‌شونده قسمتی از اگزون هستند زیرا آنها در RNA پیک وجود دارند ولی هیچ

شکل ۱۱- ۱۷ پردازش RNA: پیرایش. مولکول RNA بی که در اینجا نشان داده شده، یکی از پلی‌پپتیدهای هموگلوبین یا بتا - گلوبین، را رمز می‌کند. شماره‌های زیر RNA، نشانگر کدون‌های آن است. بتا - گلوبین ۱۴۶

توالی‌های فاصله‌انداز یا اینترون^۳ می‌نامند. دیگر نواحی را به دلیل آنکه در پایان بیان می‌شوند، اگزون^۴ می‌نامند که معمولاً به توالی‌های آمینواسیدی ترجمه می‌شوند. (استثنای این امر، شامل نواحی UTR اگزونی می‌باشد که در دو انتهای RNA قرار گرفته و بخشی از RNA پیک را تشکیل می‌دهند ولی به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. به خاطر این استثنایا بهتر است که این طور فکر کنید که اگزون‌ها توالی‌هایی از RNA هستند که از هسته خارج می‌شوند.) واژه‌های اینترون و اگزون در مورد توالی‌های RNA و نیز DNA که آنها را رمز می‌کنند به کار برده می‌شود.

در حین ساخت رونوشت اولیه از ژن، آنزیم RNA پلی‌مراز II اینترون‌ها و اگزون‌ها را از روی DNA رونویسی می‌کند، اما مولکول RNA پیکی که به سیتوپلاسم وارد می‌شود، نوع کوتاه شده رونوشت اولیه است. اینترون‌ها از مولکول اولیه بریده شده و اگزون‌ها به یکدیگر می‌چسبند تا یک RNA پیک با توالی رمزکننده پیوسته تشکیل شود. این فرایند، پیرایش RNA نام دارد.

چگونه پیرایش RNA اولیه انجام می‌گیرد؟ محققان دریافته‌اند که علامت پیرایش RNA، یک توالی نوکلئوتیدی کوتاه در هر انتهای یک اینترون است. ذراتی با نام ریبونوکلوپروتئین‌های کوچک هسته‌ای^۵ که به طور خلاصه snRNP نوشته می‌شوند (اسنورپ تلفظ می‌شود)، این جایگاه‌های پیرایش را شناسایی می‌کنند. همان‌گونه که نام آنها نشان می‌دهد، این ذرات در هسته سلول قرار داشته و از مولکول‌های RNA و پروتئین تشکیل شده‌اند.

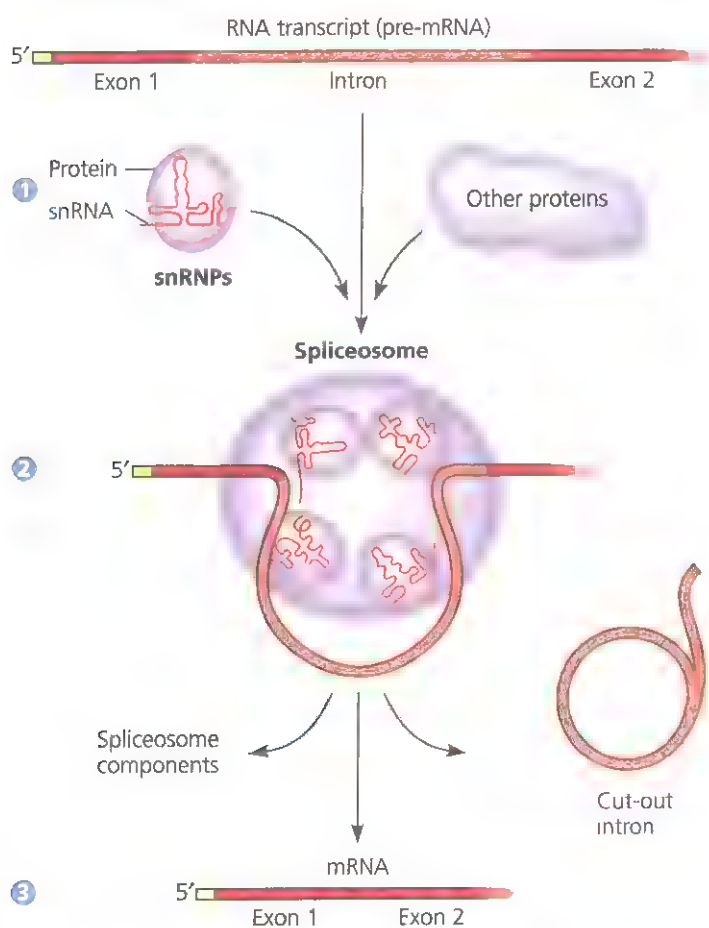
غیرترجمه‌شونده^۱ (UTR) در انتهای 5' و 3' RNA پیک (5' UTR و 3' UTR نامیده می‌شوند) نشان داده شده است. نواحی غیرترجمه‌شونده بخش‌هایی از RNA پیک هستند که به پروتئین ترجمه نمی‌شوند ولی از عملکردهای دیگری مثل اتصال به ریبوزوم برخوردار هستند.

ژن‌های گسسته و پیرایش RNA

مهم‌ترین مرحله از فرایند پردازش RNA در هسته یوکاریوتی، حذف بخش بزرگی از مولکول RNA است که در ابتدا ساخته شده است. این عمل برش و اتصال مجدد را پیرایش RNA^۲ می‌نامند (شکل ۱۱- ۱۷). میانگین اندازه واحدهای رونویسی موجود در مولکول DNA انسان نزدیک به ۲۷۰۰۰ جفت‌باز است، بنابراین رونوشت RNA اولیه نیز بلند است. اما تنها حدود ۱۲۰۰ نوکلئوتید برای رمز کردن ۴۰۰ آمینواسید پروتئینی با اندازه متوسط کافی است. (به یاد داشته باشید که هر آمینواسید به وسیله یک توالی سه‌گانه از نوکلئوتیدها رمز می‌شود.) این بدان معنی است که بیشتر ژن‌های یوکاریوتی و رونوشت‌های آنها، قطعات غیررمزکننده بلندی از نوکلئوتیدها دارند که ترجمه نمی‌شوند. نکته عجیب‌تر آن است که بیش‌تر این توالی‌های غیررمزگذار، بین قطعات رمزکننده ژن و بنابراین، بین نواحی رمزگذار RNA پیک اولیه پراکنده هستند. به بیان دیگر، توالی نوکلئوتیدهای DNA رمزکننده پلی‌پپتیدهای یوکاریوتی، پیوسته نبوده و به صورت چند قطعه‌ای هستند. نواحی غیررمزگذار نوکلئیک اسید که مابین نواحی رمزگذار قرار گرفته‌اند را

3- Intron
4- Exon
5- Small nuclear ribonucleoproteins

1- Untranslated regions (UTR)
2- RNA splicing



شکل ۱۷-۱۲ نقش snRNP و جسم پیرایشگر در پیرایش mRNA

اولیه. این دیاگرام، فقط بخشی از رونوشت mRNA اولیه را نشان می‌دهد؛ آگزون‌ها و اینترون‌های دیگری در فرودست بخش‌هایی که نشان داده شده‌اند، وجود دارد. (۱) ریبونوکلوپروتئین‌های کوچک هسته‌ای (snRNP) و پروتئین‌های دیگر، یک کمپلکس مولکولی به نام جسم پیرایشگر را بر روی یک مولکول mRNA اولیه حاوی آگزون‌ها و اینترون‌ها، تشکیل می‌دهند. (۲) درون جسم پیرایشگر، snRNA با نوکلئوتیدهایی در جایگاه‌هایی خاص از طول اینترون، جفت‌باز تشکیل می‌دهد (۳) جسم پیرایشگر، mRNA اولیه را می‌برد، اینترون را آزاد می‌کند، و در همان زمان آگزون‌ها را به هم متصل می‌نماید. سپس جسم پیرایشگر جدا شده و mRNA یی را آزاد می‌کند که اکنون فقط دارای آگزون‌ها است

مربوط به رونوشت RNA اولیه، دقیقاً محلی که ریبوزیم پیرایش را کاتالیز می‌کند، مشخص می‌نماید. بعداً در این فصل خواهید دید که چگونه این ویژگی‌های RNA به آن اجازه می‌دهند تا عملکردهای غیرکاتالیتیک مهمی مانند شناسایی کدون‌های سه‌نوکلئوتیدی RNA پیک را نیز در سلول انجام دهد.

اهمیت عملکردی و تکاملی اینترون‌ها

اینکه پیرایش RNA و وجود اینترون‌ها در طی تاریخچه تکاملی، فواید گزینشی داشته است یا خیر، تا حدودی مورد تردید قرار دارد. با این وجود، توجه به فواید سازشی احتمالی اینترون‌ها

RNA موجود در ذره اسنورپ، RNA کوچک هسته‌ای^۱ (snRNA) نامیده می‌شود که حدود ۱۵۰ نوکلئوتید طول دارد. چندین اسنورپ مختلف با چند پروتئین دیگر، متصل شده و یک ساختار بزرگ‌تر به نام جسم پیرایشگر^۲ را تشکیل می‌دهند که تقریباً به بزرگی ریبوزوم است. جسم پیرایشگر با جایگاه‌های خاصی درون یک اینترون میانکنش کرده، اینترون را رها ساخته (که به سرعت تجزیه می‌شود)، و دو آگزون اطراف اینترون را به یکدیگر متصل می‌کند (شکل ۱۲-۷). شواهد محکمی وجود دارد که RNA های کوچک هسته‌ای در این فرایندهای کاتالیتیکی و نیز در سرهم‌بندی جسم پیرایشگر و شناسایی جایگاه پیرایش شرکت می‌کنند.

ریبوزیم‌ها

ایده وجود نقش کاتالیتیک برای RNA کوچک هسته‌ای با کشف ریبوزیم‌ها^۳، مولکول‌های RNA ای که مانند آنزیم‌ها عمل می‌کنند، شکل گرفت. در بعضی از جانداران، پیرایش RNA می‌تواند بدون وجود پروتئین‌ها یا مولکول‌های RNA اضافی خودبه‌خود به‌وقوع بپیوندد. در این موارد، RNA اینترونی به‌صورت یک ریبوزیم عمل کرده و برش خود را انجام می‌دهد؛ به‌طور مثال، در یک پروتوزوا با نام *تتراهیمن*^۴، خودپیرایشی در تولید RNA ریبوزومی که از اجزای ریبوزوم‌های جانداران به‌شمار می‌رود، اتفاق می‌افتد. در حقیقت، RNA ریبوزومی اولیه، اینترون‌های خود را حذف می‌کند. کشف ریبوزیم‌ها این ایده که پروتئین‌ها تنها کاتالیزگرهای زیستی، هستند را منسوخ کرد.

سه ویژگی RNA، بعضی از مولکول‌های RNA را قادر می‌سازد تا به‌عنوان آنزیم عمل کنند. نخست، چون RNA تکرشته‌ای است، یک منطقه از مولکول RNA ممکن است با یک منطقه مکمل از همان RNA در یک محل دیگر جفت شود که این خاصیت یک ساختار سه‌بعدی خاص به مولکول می‌بخشد. داشتن ساختاری ویژه، برای عملکرد کاتالیتیکی ریبوزیم‌ها اساسی است، همان‌طور که برای آنزیم‌های پروتئینی اساسی می‌باشد. دوم، مانند آمینواسیدهای خاص در یک آنزیم پروتئینی، بعضی از بازهای موجود در RNA، گروه‌های عملکردی را تشکیل می‌دهند که ممکن است در کاتالیز شرکت کنند. سوم، توانایی RNA برای برقراری پیوندهای هیدروژنی با سایر مولکول‌های نوکلئیک اسیدی (RNA یا DNA)، عملکرد کاتالیتیک آن را اختصاصی‌تر می‌کند. برای مثال، جفت شدن بازهای مکمل بین RNA جسم پیرایشگر و RNA

- 1- Small nuclear RNA
- 2- Spliceosome
- 3- Ribozymes
- 4- Tetrahymena

مثال، درحالی که یک ژن از یک پروتئین آنزیمی ممکن است دارای جایگاه فعال باشد، ژن دیگر آن ممکن است قادر باشد پروتئین را به غشای سلولی متصل کند. در بسیاری از موارد، آگزون‌های مختلف، ژن‌های مختلف یک پروتئین را رمزگذاری می‌کنند (شکل ۱۳-۱۷).

وجود اینترون‌ها در یک ژن ممکن است تکامل پروتئین‌های جدید و بالقوه مفید را در نتیجه فرایندی با نام **برخوردن آگزونی**^۳ مهیا نماید. اینترون‌ها احتمال کراسینگ اور بالقوه مفید را بین آگزون‌های ال‌ها بیشتر می‌کنند. این عمل اینترون‌ها به سادگی با ایجاد یک محدوده وسیع‌تر برای انجام کراس اور بدون اختلال در توالی‌های رمزکننده فراهم می‌شود. همچنین می‌توان تصور نمود که مخلوط شدن تصادفی و ترکیب شدن آگزون‌های ژن‌های کاملاً متفاوت (غیراللی) نیز در این میان رخ دهد. برخوردن آگزونی از هر نوع آن منجر به یک پروتئین با مجموعه‌ای از فعالیت‌های جدید خواهد شد. درحالی که اغلب فرایندهای برخوردن سرانجام به تغییرات غیرسودمند می‌انجامد، گاهی نیز به طور اتفاقی یک تغییر مفید حاصل می‌گردد.

پوش‌های مبحث ۳-۱۷

۱. سلول‌های انسانی چگونه ۷۵,۰۰۰-۱۰۰,۰۰۰ پروتئین مختلف را می‌سازند؟ توجه داشته باشید که حدود ۲۰,۰۰۰ ژن انسانی وجود دارند.

۲. از چه نظر پیرایش RNA، شبیه پیرایش یک فیلم ویدئویی است؟

۳. **چه می‌شد اگر؟** تیمار سلول‌ها با عاملی که کلاهک mRNA را حذف می‌کند، چه تأثیری دارد؟
برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۴-۱۷ نگاهی دقیق‌تر به ترجمه: فرایند ساخت پلی‌پپتید

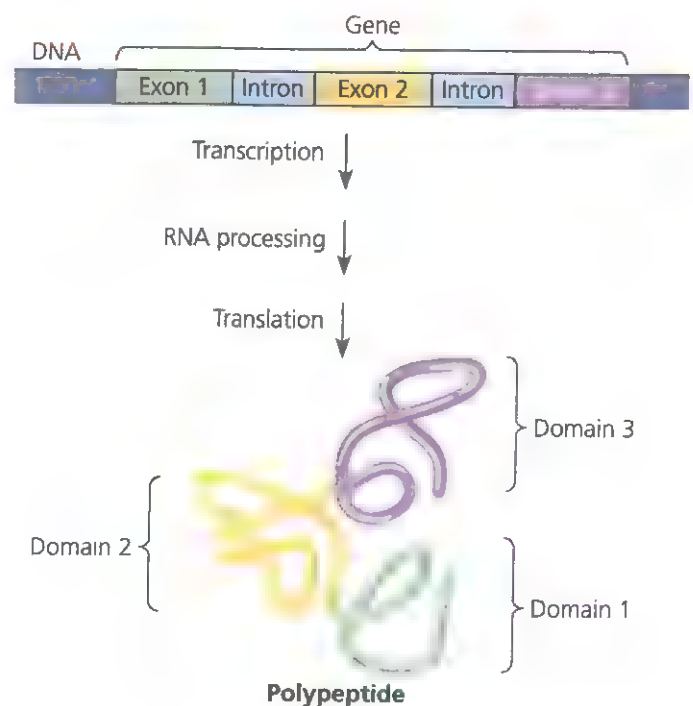
از روی RNA

اکنون با جزئیات بیشتری به بررسی چگونگی انتقال جریان اطلاعات ژنتیکی از RNA پیک به پروتئین، یعنی فرایند ترجمه خواهیم پرداخت. در اینجا نیز همانند بخش رونویسی، بر روی مراحل اساسی ترجمه که در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها اتفاق می‌افتد توجه خواهیم نمود و به تفاوت‌های کلیدی بین این دو نیز اشاره خواهیم کرد.

آموزنده است. برای اغلب اینترون‌ها، عملکردهای خاصی شناخته نشده است، اما حداقل برخی از اینترون‌ها حاوی توالی‌هایی هستند که بیان ژن را تنظیم می‌کنند و بسیاری از اینترون‌ها بر روی فرآورده‌های ژنی تأثیر می‌گذارند.

یک فایده حضور اینترون‌ها درون ژن‌ها این است که یک ژن منفرد را قادر می‌سازد تا بیش از یک نوع پلی‌پپتید را رمزگذاری کند. شماری از ژن‌ها شناخته شده‌اند که بسته به آنکه طی پیرایش کدام یک از آگزون‌ها انتخاب می‌شوند، دو یا چندین پروتئین را تولید می‌نمایند. این عمل، **پیرایش متناوب RNA**^۱ نامیده می‌شود (به شکل ۱۳-۱۸ نگاه کنید). به طور مثال، تفاوت جنس در مگس‌های سرکه عمدتاً به چگونگی پیرایش RNAی رونویسی‌شده از ژن‌های خاصی در نرها و ماده‌ها وابسته است. نتایج پروژه ژنوم انسان که در فصل ۲۱ به آن پرداخته شده است پیشنهاد می‌نماید که پیرایش متناوب RNA یکی از دلایلی است که چرا انسان تقریباً به تعداد یک کرم لوله‌ای (نمادتود)، ژن دارد. با وجود پیرایش متناوب، تعداد پروتئین‌های مختلفی که یک موجود می‌تواند تولید کند، بسیار بیشتر از تعداد ژن‌های آن است.

پروتئین‌ها اغلب یک ساختار چندبخشی دارند که از قسمت‌های مجزای ساختاری و عملکردی با نام **ژن**^۲ تشکیل شده‌اند. به عنوان



شکل ۱۳-۱۷ ارتباط بین آگزون‌ها و ژن‌های پروتئینی.

1- Alternative RNA splicing
2- Domain

3- Exon shuffling

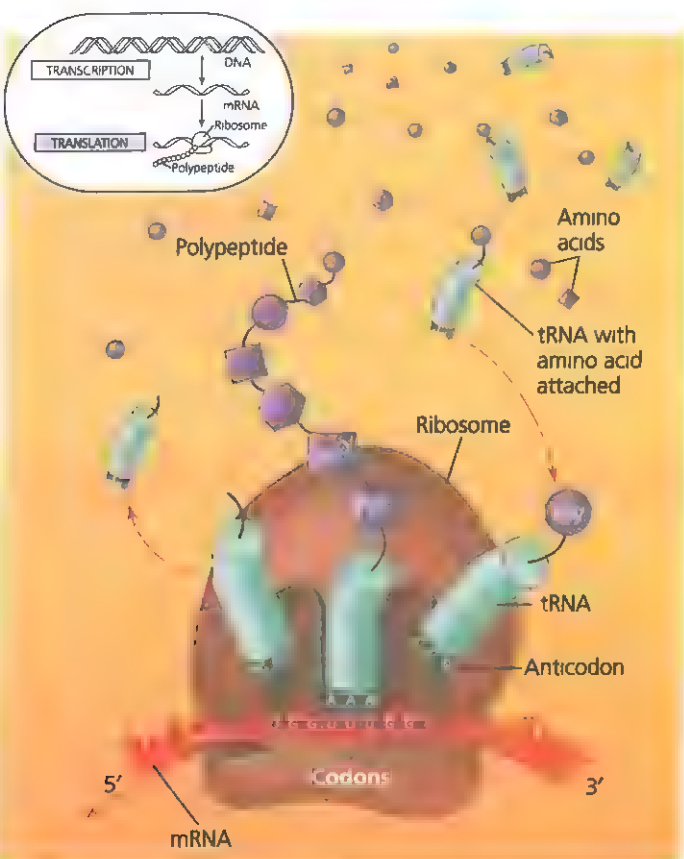
اجزای مولکولی ترجمه

در فرایند ترجمه، یک سلول پیام ژنتیکی را ترجمه نموده و متناسب با آن یک پلی‌پپتید می‌سازد. پیام، مجموعه‌ای از کدون‌ها بر روی مولکول RNA پیک است و مترجم نیز RNA ناقل^۱ (tRNA) نامیده می‌شود. عملکرد RNA ناقل این است که آمینواسیدها را از مخزن سیتوپلاسمی به ریبوزوم انتقال دهد. یک سلول، سیتوپلاسم خود را به صورت مخزنی از بیست آمینواسید حفظ نموده و این کار را، هم از طریق سنتز آمینو اسیدها از دیگر مولکول‌ها و هم به وسیله برداشت آنها از محیط اطراف به انجام می‌رساند. ریبوزوم‌ها آمینو اسیدهای آورده شده توسط RNA ناقل را به انتهای رشته پلی‌پپتید در حال رشد اضافه می‌کنند (شکل ۱۴-۱۷). ترجمه اصولاً فرایند ساده‌ای است، اما از نظر مکانیکی و بیوشیمیایی، خصوصاً در سلول‌های یوکاریوتی، فرایند پیچیده‌ای است. برای تشریح ترجمه، بر روی ساده‌ترین مدل فرایند تمرکز می‌کنیم که در باکتری‌ها رخ می‌دهد. ما با اشاره به بازیگران اصلی، این فرایند سلولی را آغاز خواهیم کرد و سپس خواهیم دید که چگونه آنها با یکدیگر عمل کرده و یک پلی‌پپتید را می‌سازند.

یک نکته کلیدی در ترجمه پیام ژنتیکی به توالی اختصاصی آمینواسیدها این است که هر نوع مولکول RNA ناقل، یک کدون خاص از RNA پیک را به آمینواسید متناسب ترجمه می‌کند. هنگامی که مولکول RNA ناقل به ریبوزوم وارد می‌شود، حامل یک آمینواسید اختصاصی در انتهای خود است. در انتهای دیگر RNA ناقل، یک توالی سه نوکلئوتیدی به نام آنتی کدون^۲ وجود دارد که با کدون مکمل بر روی RNA پیک، جفت می‌شود. به عنوان نمونه، کدون UUU بر روی RNA پیک را به یاد آورید که به آمینواسید فنیل‌آلانین ترجمه می‌شود. RNA ناقلی که با این کدون از طریق پیوند هیدروژنی جفت می‌شود، دارای توالی آنتی کدون AAA بوده و فنیل‌آلانین را در انتهای دیگر خود حمل می‌کند (به RNA ناقل وسط تصویر در شکل ۱۴-۱۷ نگاه کنید). وقتی که یک مولکول RNA پیک از میان ریبوزوم حرکت می‌کند، در صورتی که کدون UUU بر روی آن وجود داشته باشد فنیل‌آلانین را به زنجیره پلی‌پپتیدی خواهد افزود. پیام ژنتیکی به صورت کدون به کدون و با کمک RNA ناقل که آمینو اسیدها را با ترتیب مشخصی در کنار هم قرار می‌دهد، ترجمه شده و ریبوزوم این آمینو اسیدها را به صورت یک رشته پیوسته به یکدیگر متصل می‌نماید. مولکول RNA ناقل یک مترجم است زیرا می‌تواند زبان اسید نوکلئیکی را

خوانده (کدون mRNA) و آن را به صورت زبان پروتئینی ترجمه نماید.

مانند RNA پیک و دیگر انواع RNA سلولی، مولکول‌های RNA ناقل نیز از روی مولکول DNA رونویسی می‌شوند. در یک سلول یوکاریوتی، RNA ناقل همچون RNA پیک در هسته ساخته شده و بایستی به سیتوپلاسم یعنی محل انجام ترجمه فرستاده شود. در هر دو نوع سلول یوکاریوتی و پروکاریوتی، هر مولکول RNA ناقل بارها مورد استفاده قرار می‌گیرد یعنی آمینواسید اختصاصی خود را از سیتوزول برداشت کرده، محموله خود را به ریبوزوم سپرده و سپس ریبوزوم را به هدف برداشتن آمینواسید دیگری ترک می‌کند.



◀ شکل ۱۴-۱۷ ترجمه: مفهوم پایه. وقتی که RNA پیک از میان ریبوزوم جابه‌جا می‌شود، کدون‌ها یکی یکی به آمینواسیدها ترجمه می‌شوند. در این مورد، مولکول‌های RNA ناقل نقش مترجم را دارند، که هر کدام یک آنتی کدون خاص در یک انتها و یک آمینواسید در انتهای دیگر دارند. RNA ناقل محموله آمینواسیدی خود را وقتی که آنتی کدون به کدون مکمل بر روی RNA پیک متصل می‌شود به رشته پلی‌پپتیدی در حال ساخت می‌افزاید. تصاویر بعدی جزئیات ترجمه در سلول‌های پروکاریوتی را نشان می‌دهد.

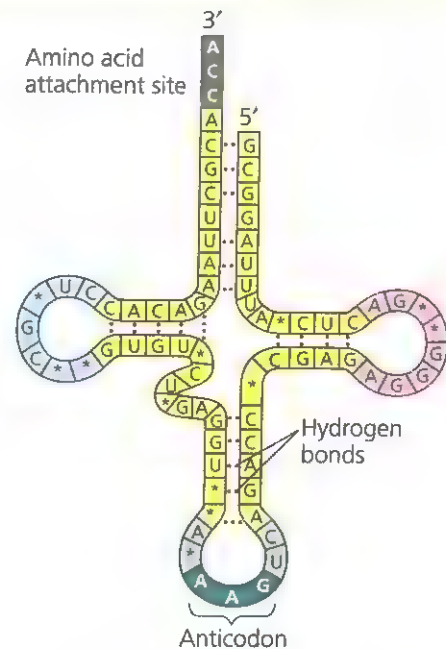
1- transfer RNA (tRNA)

2- Anticodon

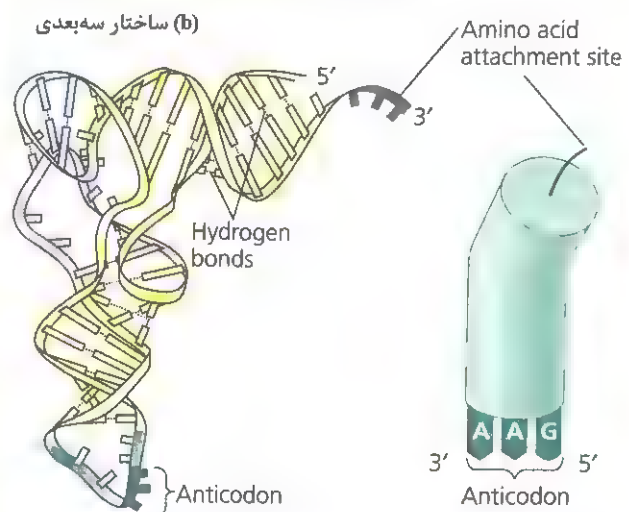
یک مولکول RNA ناقل از یک RNA تک‌رشته‌ای که تنها ۸۰ نوکلئوتید دارد، تشکیل شده است (در مقایسه با آن، بیشتر مولکول‌های RNA پیک، حاوی صدها نوکلئوتید هستند). به دلیل وجود زنجیره‌های مکمل از بازهایی که می‌توانند با یکدیگر پیوند هیدروژنی برقرار کنند، این ساختار تک‌رشته‌ای به روی خود تا خورده و یک مولکول با ساختار سه‌بعدی تشکیل می‌دهد. اگر یک مولکول RNA ناقل را در روی یک سطح در نظر بگیرید تا این نوع جفت شدن بازها در آن آشکار گردد، شبیه برگ شیدر به نظر خواهد رسید (شکل ۱۵a-۱۷). RNA ناقل در واقع، پیچ و تاب خورده و به صورت یک ساختار فشرده سه‌بعدی تقریباً L مانند درمی‌آید (شکل ۱۵b-۱۷). حلقه‌ای که از یک انتهای مولکول L مانند بیرون زده است، شامل آنتی‌کدون یا باز سه‌تایی خاص است که به یک کدون خاص در RNA پیک اتصال می‌یابد. از بخش دیگر ساختار L مانند مولکول RNA ناقل، انتهای ۳' آن بیرون زده که جایگاه اتصال یک آمینواسید است. بنابراین ساختمان مولکول RNA ناقل با عملکرد آن تناسب دارد.

ترجمه صحیح پیام ژنتیکی نیازمند دو مرحله شناسایی است. ابتدا بایستی بین RNA ناقل و یک آمینواسید، اتصال صحیح برقرار شود. RNA ناقلی که به کدون اختصاصی یک آمینواسید می‌چسبد باید تنها آن آمینواسید اختصاصی را به ریبوزوم حمل کند. هر آمینواسید از طریق یک آنزیم اختصاصی با نام آمینوآسیل - tRNA سنتتاز^۱ (شکل ۱۶-۱۷) به RNA ناقل مناسب اتصال می‌یابد. جایگاه فعال هر نوع آنزیم آمینوآسیل - tRNA سنتتاز، تنها با ترکیبی از یک آمینواسید خاص و RNA ناقل آن متناسب است. بیست گونه سنتتاز مختلف وجود دارد که هر یک اختصاصی یک آمینواسید می‌باشد و هر آنزیم قادر است به تمام انواع RNAهای ناقلی که ویژه یک آمینواسید هستند، متصل شود. آنزیم سنتتاز، اتصال کووالانسی آمینواسید به RNA ناقل آن را در فرایندی که به وسیله هیدرولیز ATP انجام می‌گیرد، کاتالیز می‌نماید. آمینوآسیل - tRNA حاصل که tRNAی شارژ شده نامیده می‌شود، از آنزیم آزاد شده و آمینواسید خود را به رشته پلی‌پپتیدی در حال رشد بر روی ریبوزوم رها می‌کند.

دومین مرحله شناسایی شامل یک ارتباط صحیح بین آنتی‌کدون RNA ناقل و کدون RNA پیک است. اگر برای هر کدون RNA پیک که مشخص‌کننده یک آمینواسید است یک نوع RNA ناقل وجود داشته باشد بایستی ۶۱ RNA ناقل موجود باشد (به شکل ۵-۱۷ نگاه کنید). درحقیقت، تنها حدود ۴۵ RNA ناقل



(a) ساختار دوبعدی. چهار ناحیه جفت‌بازی، سه حلقه و توالی بازی انتهای ۳' که محل اتصال آمینواسید است، مختص همه tRNAها هستند. آنتی‌کدون سه حرفی، و نیز برخی توالی‌ها در دو حلقه دیگر برای هر نوع tRNA منحصر به فرد هستند. (بازهایی که با ستاره مشخص شده‌اند، متحمل تغییرات شیمیایی شده‌اند، این ویژگی نیز مختص tRNA است. این بازهای تغییر یافته، به طریقی ناشناخته، در عملکرد tRNA نقش دارند.)

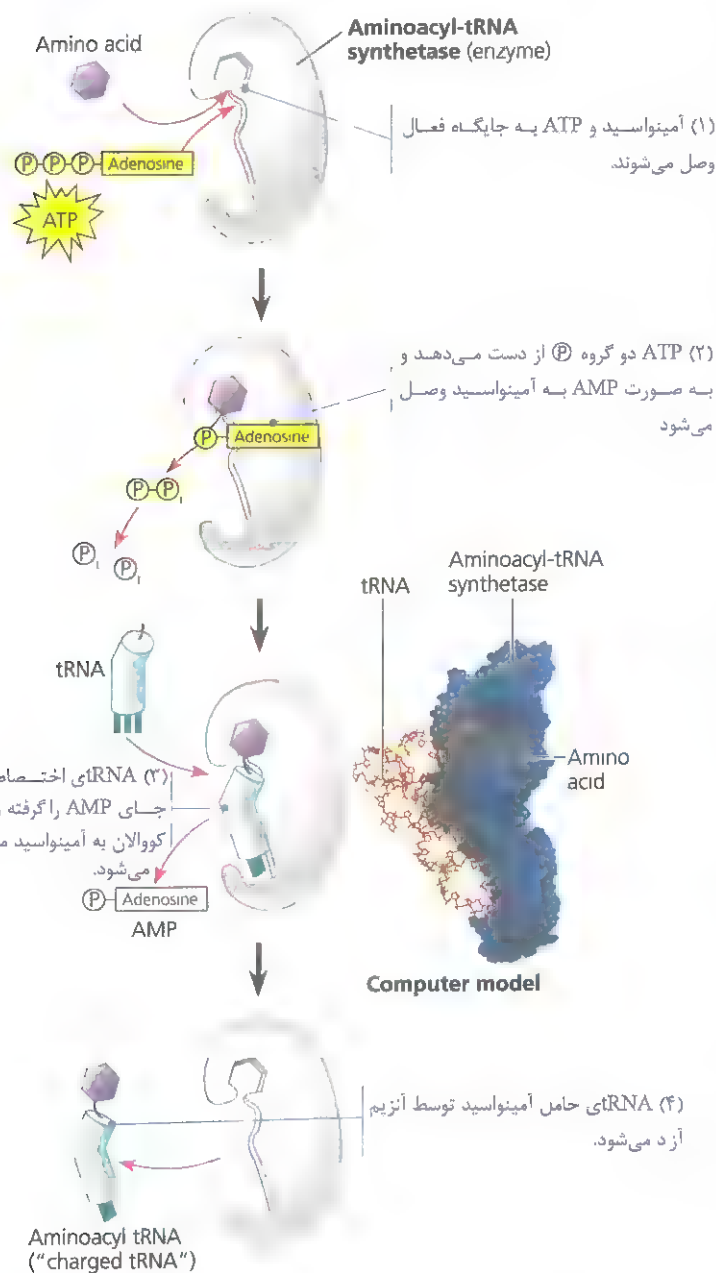


(b) Three-dimensional structure

(c) Symbol used in this book

◀ شکل ۱۵-۱۷ ساختمان RNA ناقل (tRNA). به‌طور مرسوم، آنتی‌کدون‌ها به صورت ۵' → ۳' نوشته می‌شوند تا به‌درستی با کدون‌ها که به صورت ۳' → ۵' نوشته می‌شوند، هم‌ردیف گردند (به شکل ۱۴-۱۷ نگاه کنید). رشته‌های RNA نیز برای آنکه با یکدیگر جفت شوند بایستی مانند DNA ناهمسو باشند. به‌طور مثال، آنتی‌کدون ۵' - AAG - ۳' با کدون ۳' - UUC - ۵' RNA پیک جفت می‌شود.

آنتی‌بیوتیک خاص بدون آنکه از عملکرد ساخت پروتئین توسط ریبوزوم‌های یوکاریوتی جلوگیری نمایند قادر هستند ریبوزوم‌های پروکاریوتی را غیرفعال سازند. این داروها از قبیل تتراسایکلین^۳ و استرپتومایسین^۴ برای مبارزه با عفونت‌های باکتریایی مورد استفاده قرار می‌گیرند.



◀ شکل ۱۶ و ۱۷ آنزیم آمینوآسیل - tRNA سنتتاز، آمینواسید اختصاصی را به مولکول RNA ناقل متصل می‌کند. اتصال RNA ناقل و آمینواسید یک فرایند انرژی‌خواه است که با مصرف ATP انجام می‌گیرد. مولکول ATP دو گروه فسفات از دست داده و به AMP (آدنوزین مونوفسفات) تبدیل می‌شود.

موجود است که بیانگر آن است که بعضی از این مولکول‌ها بایستی قادر به اتصال به بیش از یک کدون باشند. چنین خصوصیتی به دلیل جفت شدن نسبی باز سوم کدون و باز متناسب آن بر روی آنتی کدون RNA ناقل، امکان‌پذیر می‌شود. برای مثال، باز یوراسیل در انتهای ۵' یک آنتی کدون RNA ناقل می‌تواند با آدنین یا گوانین در موقعیت باز سوم (در انتهای ۳') از کدون RNA پیک جفت شود. چنین انعطاف‌پذیری در قانون جفت شدن بازها، پدیده لغزش^۱ یا «جفت نشدن درست» نامیده می‌شود. «جفت نشدن درست» توضیحی است برای آنکه چرا کدون‌های هم‌معنی یک آمینواسید می‌توانند در باز سوم متفاوت اما در بقیه بازها یکسان باشند. برای مثال، RNA ناقلی با آنتی کدون ۵' - UCU - ۳' می‌تواند با هر دو کدون RNA پیک ۳' - AGA - ۵' یا ۳' - AGG - ۵' جفت شود که هر دو آرژنین را رمز می‌کنند (شکل ۵ و ۱۷ را ببینید).

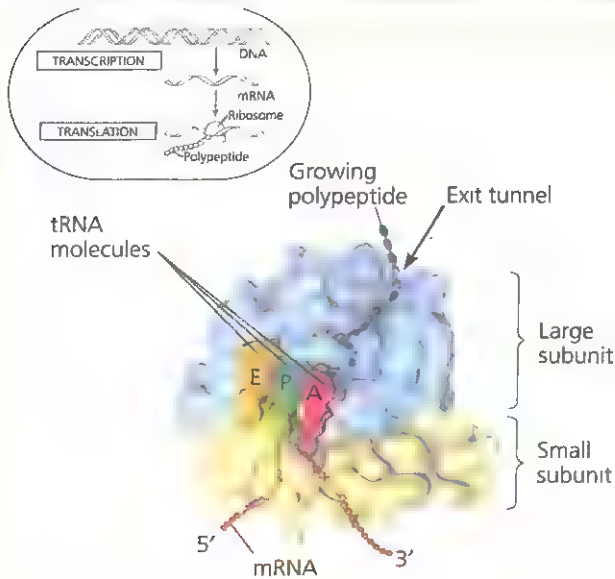
ریبوزوم‌ها

ریبوزوم‌ها جفت شدن آنتی کدون‌های RNA ناقل را با کدون‌های RNA پیک در حین سنتز پروتئین تسهیل می‌نمایند. یک ریبوزوم به اندازه‌ای بزرگ است که می‌تواند با میکروسکوپ الکترونی دیده شود و از دو زیرواحد با نام زیرواحد کوچک و بزرگ تشکیل شده است (شکل ۱۷-۱۷). زیرواحدهای ریبوزومی، از پروتئین‌ها و مولکول‌های RNA با نام RNA ریبوزومی^۲ یا rRNA تشکیل شده‌اند. در یوکاریوت‌ها، زیرواحدها در هستک ساخته می‌شوند. ژن‌های RNA ریبوزومی در DNA کروموزومی، رونویسی شده، سپس RNA پردازش گردیده و با پروتئین‌های وارد شده از سیتوپلاسم سرهم‌بندی می‌شود. زیرواحدهای ریبوزومی حاصل، سپس از طریق منافذ هسته‌ای به سیتوپلاسم صادر می‌گردند. در یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها، زیرواحدهای کوچک و بزرگ، تنها زمانی که به یک مولکول RNA پیک اتصال یافته‌اند به یکدیگر چسبیده و تشکیل ریبوزوم فعال می‌دهند. تقریباً $\frac{2}{3}$ از جرم یک ریبوزوم را RNA ریبوزومی تشکیل می‌دهد. به‌خاطر آنکه بیشتر سلول‌ها دارای هزاران ریبوزوم هستند، RNA ریبوزومی فراوان‌ترین نوع RNA در سلول است.

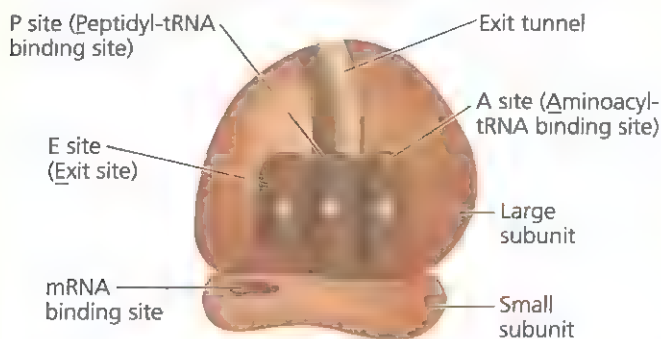
با آنکه ریبوزوم‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی از لحاظ ساختار و عملکرد بسیار شبیه هستند، انواع یوکاریوتی اندکی بزرگ‌تر بوده و از نظر اجزای تشکیل‌دهنده با انواع پروکاریوتی نسبتاً متفاوتند. این اختلاف‌ها از جنبه پزشکی مهم به‌شمار می‌آیند. داروهای

3- Tetracyclin
4- Streptomycin

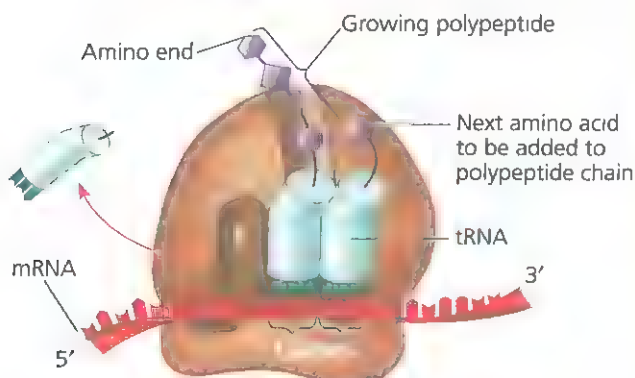
1- Wobble
2- Ribosomal RNA (rRNA)



(a) مدل کامپیوتری از یک ریبوزوم عملکردی. این طرح شکل کلی یک ریبوزوم باکتریایی را نشان می‌دهد. ریبوزوم یوکاریوتی تقریباً شبیه به این طرح است. یک زیر واحد ریبوزومی، مجموعه‌ای از مولکول‌های RNA ریبوزومی و پروتئین‌ها است.



(b) مدل شماتیک نشان دهنده جایگاه‌های اتصال. ریبوزوم دارای یک جایگاه اتصال به mRNA و سه جایگاه اتصال به tRNA است، که جایگاه‌های A، P و E نامیده می‌شوند. این طرح‌واره ریبوزوم شماتیک در دی‌گرام‌های بعدی دیده خواهد شد.



(c) یک مدل شماتیک با mRNA و tRNA. هنگامی که انتی‌کدون tRNA با کدون mRNA جفت باز تشکیل می‌دهد، tRNA در یک جایگاه اتصال قرار می‌گیرد. جایگاه P، tRNA متصل به پلی‌پپتید در حال رشد را نگه می‌دارد. جایگاه A، tRNAی حاصل آمینواسید بعدی را نگه می‌دارد که قرار است به زنجیره پلی‌پپتیدی افزوده شود. tRNA بدون بار از جایگاه E خارج می‌شود.

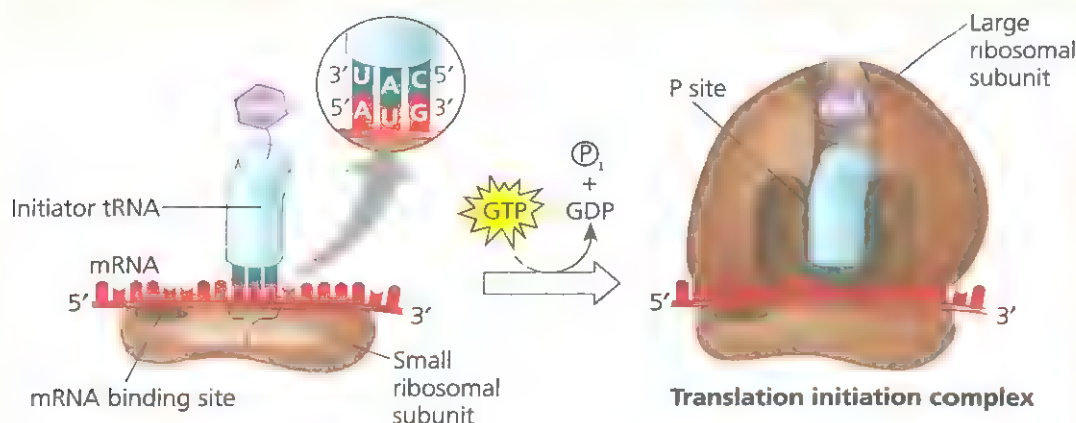
ساختار یک ریبوزوم نمایانگر عملکرد آن در گردهم‌آوری RNA پیک، با RNAهای ناقل آمینواسید می‌باشد. هر ریبوزوم علاوه بر جایگاه اتصال برای RNA پیک دارای سه جایگاه اتصال به RNA ناقل نیز می‌باشد (به شکل ۱۷-۱۷ نگاه کنید). جایگاه P^۱ (جایگاه پپتید متصل به RNA ناقل)، جایگاه RNA ناقل متصل به رشته پلی‌پپتیدی در حال رشد است، و جایگاه A (جایگاه آمینوآسیل - tRNA)، جایگاهی است که RNA ناقل حاوی آمینواسید جدیدی که باید به زنجیره اضافه شود را در خود نگاه می‌دارد. RNA ناقل بدون بار از جایگاه E (به نشانه جایگاه خروج یا Exit) ریبوزوم را ترک می‌کند. ریبوزوم، RNA پیک و RNA ناقل را در مجاورت یکدیگر نگاه داشته و آمینواسید جدید را در انتهای کربوکسیل رشته پلی‌پپتیدی در حال رشد قرار می‌دهد. ریبوزوم سپس تشکیل پیوند پپتیدی را کاتالیز می‌نماید. همین‌طور که پلی‌پپتید بلندتر می‌شود از درون یک مجرای خروجی موجود در زیر واحد بزرگ ریبوزومی عبور می‌کند. هنگامی که پلی‌پپتید کامل شد، از طریق مجرای خروجی به درون سیتوزول رها خواهد شد.

تحقیقات اخیر از این فرضیه که اصولاً RNA ریبوزومی و نه پروتئین، مسئول ساختار و عملکرد ریبوزوم هستند قویاً حمایت می‌کند. پروتئین‌هایی که اغلب در سطوح خارجی ریبوزوم واقع شده‌اند، از تغییر شکل مولکول‌های RNA ریبوزومی حین انجام واکنش‌های ترجمه حمایت می‌نمایند. RNA مهم‌ترین جزء سازنده فضای مابین دو زیر واحد و نیز جایگاه‌های P و A می‌باشد. علاوه بر این، RNA تشکیل پیوند پپتیدی را نیز کاتالیز می‌کند، بنابراین می‌توان ریبوزوم را به عنوان یک ریبوزیم^۲ غول‌آسا در نظر گرفت.

ساخت یک پلی‌پپتید

ما می‌توانیم ترجمه یعنی سنتز رشته پلی‌پپتیدی را به سه مرحله تقسیم‌بندی کنیم (مشابه رونویسی): آغاز، ادامه و پایان. هر سه مرحله نیاز به «عوامل» پروتئینی دارد که RNA پیک، RNA ناقل و ریبوزوم را در فرایند ترجمه یاری می‌کنند. در مراحل خاصی از آغاز ساخت زنجیره و طولیل شدن آن به انرژی نیاز است. این انرژی با هیدرولیز GTP (گوانوزین تری فسفات)^۳، مولکول مشابه ATP، مهیا می‌شود.

- 1- P site
- 2- Ribozyme
- 3- Guanosine triphosphate



شکل ۱۸-۱۷ آغاز ترجمه.

(۱) زیر واحد کوچک ریبوزومی به مولکول mRNA متصل می‌شود. در سلول باکتریایی، جایگاه اتصال mRNA بر روی این زیر واحد، یک توالی نوکلئوتیدی ویژه بر روی mRNA را شناسایی می‌کند که درست در بالادست کدون آغاز قرار دارد. tRNA آغازگر که دارای انتی کدون UAC است با کدون آغاز AUG جفت باز تشکیل می‌دهد. این tRNA آمینو اسید متیونین (Met) را حمل می‌کند.

(۲) با ورود زیر واحد بزرگ ریبوزومی، کمپلکس آغاز تکمیل می‌شود. پروتئین‌هایی به نام عوامل آغازگر (نشان داده نشده‌اند) برای گردهم‌آیی کلیه اجزای ترجمه، لازم هستند. هیدرولیز GTP، انرژی لازم برای این گردایش را تأمین می‌کند. tRNA آغازگر در جایگاه P قرار دارد؛ جایگاه A در دسترس tRNA حامل آمینو اسید بعدی قرار دارد.

گرفته و جایگاه A خالی برای دریافت tRNA - آمینو اسید بعدی مهیا می‌شود. توجه داشته باشید که همواره پلی‌پپتید در یک جهت و از طرف اولین متیونین در انتهای آمینی که N- ترمینال نیز گفته می‌شود به سمت آخرین آمینو اسید در انتهای کربوکسی که انتهای C ترمینال نیز نامیده می‌شود، ساخته می‌شود (شکل ۱۷-۵ را ببینید).

طویل شدن^۲ رشته پلی‌پپتیدی

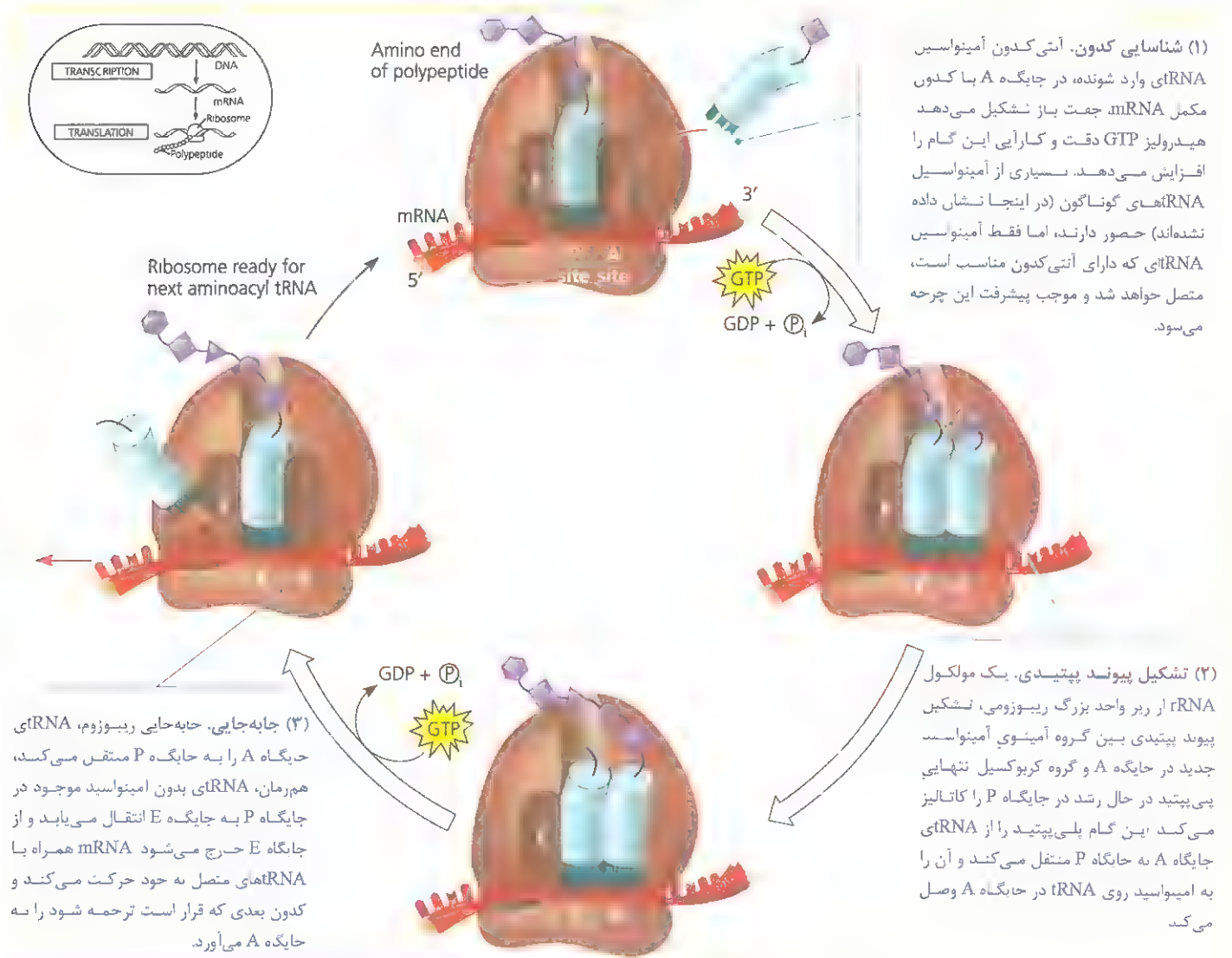
طی مرحله طویل شدن در ترجمه، آمینو اسیدها یکی‌یکی به آمینو اسید قبلی اضافه می‌شوند. در هر مرحله اضافه شدن، چندین پروتئین به نام عوامل طویل‌سازی شرکت کرده و این فرایند به صورت یک چرخه سه مرحله‌ای که در شکل ۱۹-۱۷ تشریح شده، اتفاق می‌افتد. در مرحله اول و سوم این چرخه، انرژی مصرف می‌شود. شناسایی کدون به هیدرولیز یک مولکول GTP نیاز دارد که این امر صحت و کارایی این مرحله را افزایش می‌دهد. یک GTP دیگر نیز برای فراهم نمودن انرژی مرحله جابه‌جایی، هیدرولیز می‌شود.

tRNA پیک تنها در یک جهت و از انتهای ۵' از میان ریبوزوم می‌گذرد. این حرکت با جهت حرکت ۳' → ۵' ریبوزوم بر روی RNA پیک معادل است. نکته مهم این است که ریبوزوم و RNA پیک نسبت به یکدیگر در یک جهت یکسان و کدون به کدون حرکت می‌کنند. چرخه طویل شدن در پروکاریوت‌ها در مدت کمتر از ۱/۰ ثانیه انجام گرفته و برای هر آمینو اسید تکرار می‌شود تا آنکه پلی‌پپتید کامل شود.

اتصال ریبوزوم و آغاز ترجمه

در مرحله آغازین ترجمه، RNA پیک، RNA ناقل حاوی اولین آمینو اسید پلی‌پپتید و دو زیر واحد ریبوزوم گردهم می‌آیند (شکل ۱۸-۱۷). ابتدا زیر واحد کوچک ریبوزومی به RNA پیک و نیز به RNA ناقل آغازگر اختصاصی که حامل آمینو اسید متیونین است می‌چسبد. در باکتری‌ها، زیر واحد کوچک می‌تواند به این دو، در هر دو ترتیب متصل شود. زیر واحد کوچک ریبوزوم دقیقاً در بالادست کدون آغاز AUG، به توالی خاصی از RNA پیک متصل می‌شود. در یوکاریوت‌ها، زیر واحد کوچک در حالی که قبلاً با RNA ناقل آغازگر جفت شده است، به سر ۵' RNA پیک متصل می‌شود و در طول RNA پیک تا زمانی که به کدون آغازگر برسد و RNA ناقل با آن پیوند هیدروژنی تشکیل دهد، به پایین دست حرکت می‌کند. در هر حال، کدون آغازگر، شروع ترجمه را علامت می‌دهد؛ این مسئله مهمی است زیرا چهارچوب خواندن کدون‌های RNA پیک را تعیین می‌نماید.

به دنبال گردهم‌آیی RNA پیک، RNA ناقل آغازگر و زیر واحد کوچک ریبوزومی، زیر واحد بزرگ به این ساختار اتصال یافته و مجموعه (کمپلکس) آغاز ترجمه را کامل می‌نماید. پروتئین‌هایی با نام عوامل آغازگر^۱ برای اجتماع همه این اجزاء به دور یکدیگر ضروری هستند. همچنین سلول مقداری انرژی را به صورت مولکول GTP برای تشکیل کمپلکس آغاز ترجمه مصرف می‌کند. به دنبال کامل شدن فرایند آغاز، RNA ناقل آغازگر در جایگاه P ریبوزوم قرار



◀ شکل ۱۹ ۱۷ چرخه طولی شدن در ترجمه. هیدرولیز مولکول GTP نقش مهمی را در فرایند طولی‌سازی ایفا می‌کند. در این تصویر، پروتئین‌هایی به نام عوامل طولی‌سازی نشان داده نشده‌اند.

پایان ترجمه

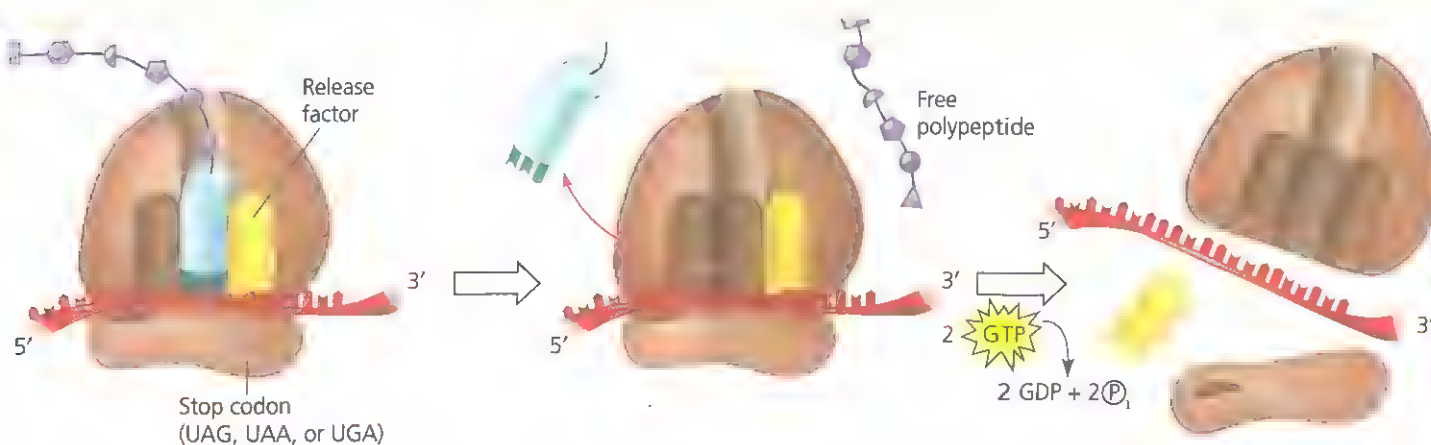
آخرین مرحله ترجمه، پایان است (شکل ۲۰-۱۷). طولی شدن تا زمانی که یک کدون پایان در RNA پیک به جایگاه A ریبوزوم برسد، ادامه می‌یابد. توالی سه‌تایی UAG، UAA و UGA به جای آنکه آمینواسیدی را رمز کنند، به عنوان علائم توقف ترجمه عمل می‌کنند. یک پروتئین با نام عامل رهاسازی^۱ مستقیماً به کدون پایان در جایگاه A متصل می‌شود. عامل رهاسازی سبب اضافه شدن یک مولکول آب به جای یک آمینواسید به رشته پلی‌پپتیدی خواهد شد. این واکنش، پیوند پلی‌پپتید کامل شده را با RNA ناقل در

جایگاه P هیدرولیز کرده، منجر به رها شدن پلی‌پپتید از طریق مجرای خروجی زیر واحد بزرگ ریبوزومی می‌شود. بقایای مجموعه در حال ترجمه در مرحله بعد در یک فرایند چند مرحله‌ای که با سایر عوامل پروتئینی تسهیل می‌شود، از هم جدا می‌شوند. شکسته شدن مجموعه در حال ترجمه به هیدرولیز شدن دو مولکول GTP دیگر نیاز دارد.

پلی‌ریبوزوم^۳

یک ریبوزوم منفرد قادر است یک پلی‌پپتید با اندازه متوسط را در زمانی کمتر از یک دقیقه بسازد. اما، به‌طور معمول ریبوزوم‌های

1- Termination
 2- Release factor



(۱) هنگامی که ریبوزوم به کدون پایان روی mRNA می‌رسد، یک پروتئین شبیه به tRNA به نام عامل رها سازی، به جای آمینواسیل tRNA در جایگاه A قرار می‌گیرد. (۲) عامل رها سازی هیدرولیز پیوند بین tRNAی موجود در جایگاه P و آخرین آمینواسید پلی‌پپتید را پیش می‌برد، سابراین پلی‌پپتید از ریبوزوم آزاد می‌شود. (۳) دو زیر واحد ریبوزومی و سایر اجزای مجموعه، از هم جدا می‌شوند.

◀ شکل ۲۰-۱۷ پایان ترجمه، همانند مرحله طولی سازی، پایان ترجمه به هیدرولیز GTP و نیز عوامل پروتئینی دیگری نیاز دارد که در اینجا نشان داده نشده‌اند.

تاخوردگی^۳ پروتئین و تغییرات پس از ترجمه

رشته پلی‌پپتیدی در حین ساخته شدن، با توجه به توالی آمینواسیدی خود (ساختار اول)، خودبه‌خود پیچ و تاب خورده و تشکیل یک پروتئین فعال با شکل خاص سه بعدی با ساختار دوم و سوم می‌دهد (به شکل ۲۱ ۵ نگاه کنید). در واقع، ژن ساختار اول را تعیین می‌کند و ساختار اول نیز در عوض، شکل را مشخص می‌نماید. در بسیاری از موارد، یک پروتئین چاپرون (چاپرونین^۴) به تاخوردگی درست پلی‌پپتید کمک می‌کند (به شکل ۲۳-۵ نگاه کنید).

مراحل دیگری (تغییرات پس از ترجمه) ممکن است قبل از آنکه پروتئین بتواند نقش خاص خود را در سلول ایفا کند، نیاز باشد. آمینو اسیدهای خاصی با اتصال قندها، لیپیدها، گروه‌های فسفات یا دیگر ترکیبات به‌طور شیمیایی تغییر می‌یابند. گاهی آنزیم‌ها یک یا چند آمینواسید را از انتهای آمینی رشته پلی‌پپتیدی حذف می‌کنند. در بعضی موارد، ممکن است یک رشته پلی‌پپتیدی منفرد با واکنش آنزیمی به دو یا چند قطعه بریده شود. برای مثال، پروتئین انسولین ابتدا به شکل یک رشته پلی‌پپتیدی منفرد ساخته شده ولی تنها در صورتی فعال می‌شود که یک آنزیم قسمت مرکزی رشته را بریده و یک پروتئین جدید با دو رشته پلی‌پپتیدی که با پیوند

متعددی به‌طور همزمان یک mRNA را ترجمه می‌کنند؛ یعنی از هر RNA پیک منفرد به‌طور همزمان، تعداد زیادی پلی‌پپتید یکسان ساخته می‌شود. زمانی که یک ریبوزوم از کدون آغازین RNA می‌گذرد، دومین ریبوزوم می‌تواند به RNA پیک متصل شده و بنابراین شماری از ریبوزوم‌ها می‌توانند به دنبال هم بر روی RNA پیک ردیف شوند. چنین زنجیره‌ای از ریبوزوم‌ها که با میکروسکوپ الکترونی قابل دیدن است. را پلی‌ریبوزوم (یا پلی‌زوم^۱) می‌نامند (شکل ۲۱-۱۷). پلی‌ریبوزوم‌ها در هر دو نوع سلول یوکاریوتی و پروکاریوتی مشاهده شده‌اند. آنها یک سلول را قادر می‌سازند که کپی‌های زیادی از یک پلی‌پپتید را به‌سرعت تولید نمایند.

تکمیل و هدف‌گیری^۲ پروتئین فعال

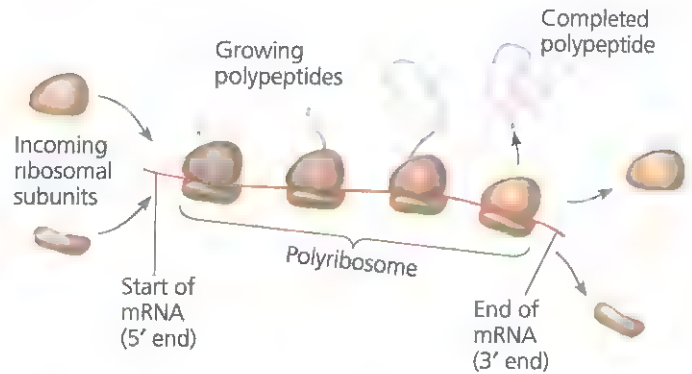
اغلب، فرایند ترجمه برای تولید یک پروتئین فعال کافی نیست. در این قسمت درباره تغییراتی که بر روی رشته‌های پلی‌پپتیدی بعد از فرایند ترجمه اعمال می‌شود و نیز مکانیسم‌هایی که برای هدف‌گیری پروتئین‌های کامل در یک مکان خاص در سلول به‌کار گرفته می‌شود خواهیم آموخت.

3- Floding
4- Chaperonin

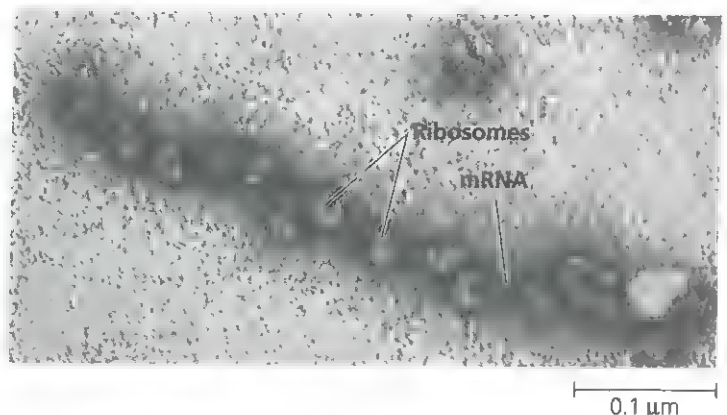
1- Polysome
2- Targeting

چه چیزی تعیین می‌کند که در زمان خاص یک ریبوزوم در سیتوزول آزاد یا به شبکه آندوپلاسمی زیر متصل باقی بماند؟ ساخت پلی‌پپتید همواره در سیتوزول آغاز می‌شود، یعنی زمانی که یک ریبوزوم آزاد، ترجمه یک مولکول RNA پیک را آغاز می‌کند. این فرایند تا زمان تکمیل ساخت پلی‌پپتید ادامه می‌یابد مگر آنکه رشته در حال رشد حاوی نشانه‌هایی باشد که منجر به اتصال ریبوزوم به شبکه آندوپلاسمی گردد. پلی‌پپتیدهای مربوط به پروتئین‌هایی که قرار است به سیستم غشایی داخلی بروند یا ترشح شوند، به‌وسیله یک پپتید نشانه^۱ که پروتئین را به شبکه آندوپلاسمی هدف‌گیری می‌کند، علامت‌گذاری شده‌اند (شکل ۲۲-۱۷). پپتید نشانه، یک توالی به طول حدود ۲۰ آمینواسید نزدیک به انتهای آمینی پلی‌پپتید است که به محض خروج از ریبوزوم به‌وسیله یک کمپلکس پروتئین - RNA به‌نام ذره تشخیص نشانه^۲ (SRP) شناسایی می‌شود. این ذره به‌عنوان یک میانجی عمل کرده و ریبوزوم را به یک پروتئین گیرنده در غشای شبکه آندوپلاسمی هدایت می‌کند. این گیرنده بخشی از یک مجموعه چندپروتئینی انتقال‌دهنده است. ساخت پلی‌پپتید در این مکان ادامه یافته و پلی‌پپتید در حال رشد از طریق یک منفذ پروتئینی از عرض غشا عبور کرده، وارد مجرای شبکه آندوپلاسمی می‌شود. به‌طور معمول، پپتید نشانه به‌وسیله یک آنزیم حذف می‌شود. باقی‌مانده پلی‌پپتید کامل در صورتی که پروتئین ترشحی باشد به درون مجرای شبکه آندوپلاسمی رها می‌شود (همانند شکل ۲۲-۱۷). اما اگر پلی‌پپتید یک پروتئین غشایی باشد، در بستر غشای شبکه آندوپلاسمی باقی می‌ماند.

انواع دیگری از پپتیدهای نشانه نیز برای هدف‌گیری پلی‌پپتید به میتوکندری، کلروپلاست، درون هسته و دیگر اندامک‌هایی که جزء دستگاه غشاهای درونی نیستند، استفاده می‌شود. تفاوت اساسی در این موارد این است که پیش از آنکه پلی‌پپتید به سمت اندامک منتقل شود، در سیتوزول کامل می‌گردد. مکانیسم‌های انتقال نیز متنوع هستند اما در اکثر مواردی که تاکنون مطالعه شده، کدهای پستی که پروتئین‌ها را برای ترشح یا جایگزینی در مکان‌های خاص هدایت می‌کنند، تنها چند گونه پپتید نشانه هستند. پروکاریوت‌ها نیز از توالی‌های نشانه برای ترشح پروتئین‌ها استفاده می‌کنند.



(a) معمولاً یک مولکول mRNA به طور هم‌زمان توسط چندین ریبوزوم در مجموعه‌هایی به‌نام پلی‌ریبوزوم‌ها ترجمه می‌شود.



(b) این میکروگراف یک پلی‌ریبوزوم بزرگ را در یک سلول باکتریایی نشان می‌دهد. پلی‌پپتیدهای در حال رشد در اینجا قابل مشاهده نیستند (TEM).

شکل ۲۱ ۱۷ پلی‌ریبوزوم‌ها.

دی‌سولفیدی متصل شده‌اند، حاصل گردد. در موارد دیگری دو یا چند پلی‌پپتید که به‌صورت جدا ساخته شده‌اند به‌هم وصل شده و زیرواحدهای یک پروتئین با ساختار چهارم را تشکیل می‌دهند. یک مثال آشنا هموگلوبین است (شکل ۲۰-۵ را ببینید).

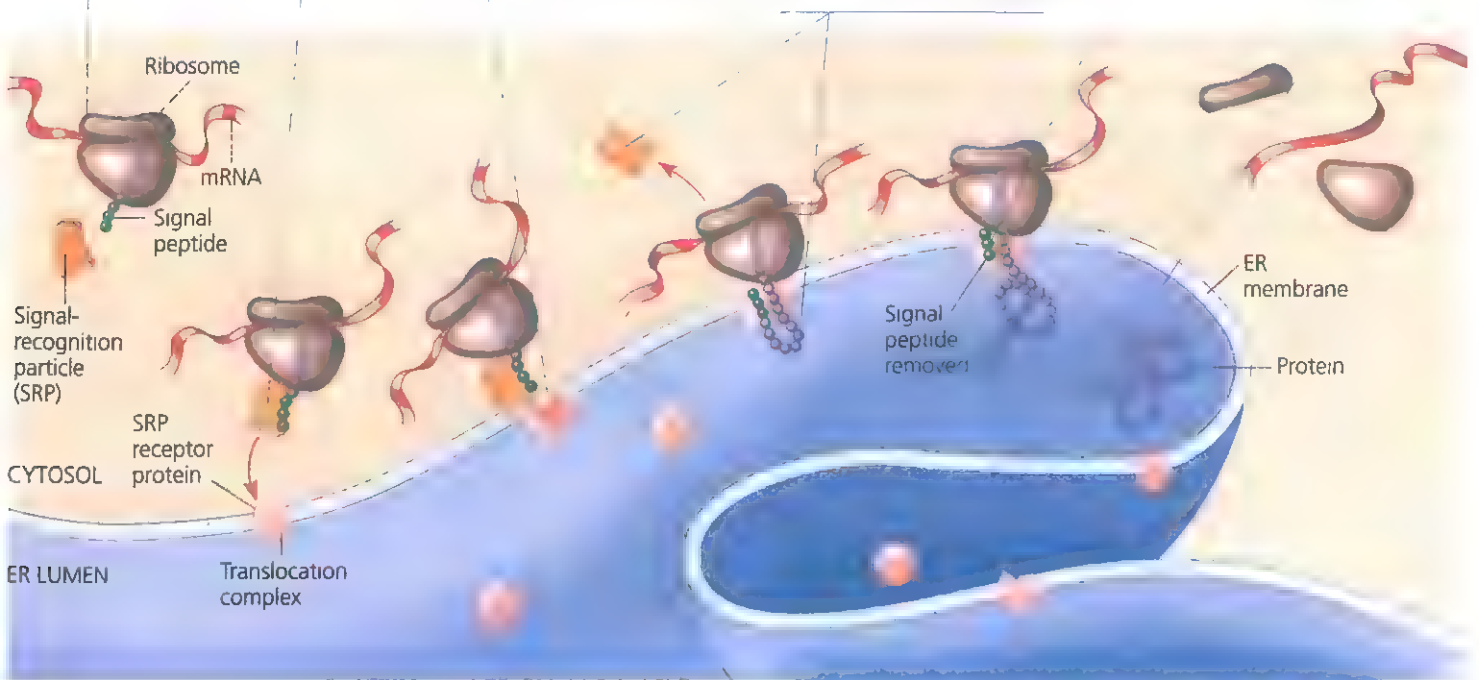
هدف‌گیری پلی‌پپتید به یک مکان اختصاصی

در ریزنگارهای الکترونی سلول‌های یوکاریوتی فعال در ساخت پروتئین، دو گروه ریبوزوم (و پلی‌ریبوزوم) یافت می‌شود: انواع آزاد و متصل (به شکل ۱۰-۶ نگاه کنید). ریبوزوم‌های آزاد در سیتوزول معلق هستند و اکثراً ساخت پروتئین‌هایی که در سیتوزول می‌مانند و همان‌جا نیز فعالیت می‌کنند را به انجام می‌رسانند. برخلاف آن، ریبوزوم‌های متصل به سمت سیتوزولی شبکه آندوپلاسمی یا غشای هسته هستند. ریبوزوم‌های متصل، پروتئین‌های دستگاه غشایی درونی سلول (غشای هسته، شبکه آندوپلاسمی، دستگاه گلژی، لیزوزوم، واکوئل و غشای پلاسمایی) و نیز پروتئین‌های ترشحی از سلول مانند انسولین را می‌سازند. ریبوزوم‌ها در هر دو حالت ماهیت یکسانی دارند و قادرند وضعیت‌شان را به هر دو نوع حالت تغییر دهند.

1- Signal peptide

2- Signal-recognition particle

- (۵) آنزیم بربس دهنده، پپتید شانه را می‌برد
- (۶) باقی‌مانده پلی‌پپتید کامل شده ریبوزوم را ترک کرده و به شکل نهایی خود تا می‌خورد
- (۴) SRP جدا شده و هم‌زمان با عبور پلی‌پپتید از عرض غشاء، سبزی پلی‌پپتید را سرگرفته می‌شود (پپتید شانه به کمپلکس نقل محصل باقی می‌ماند)
- (۳) این SRP به یک پروتئین گیرنده در غشای ER متصل می‌شود. این گیرنده بخشی از کمپلکس پروتئینی است (یک کمپلکس نقل) که دارای یک منفذ غشایی و یک آنزیم بربس دهنده پپتید شانه است
- (۲) یک SRP به پپتید شانه متصل می‌شود و به طور موقت سنتز پلی‌پپتید را متوقف می‌کند.
- (۱) سنتز پلی‌پپتید بر روی یک ریبوزوم آزاد در سیتوزول آغاز می‌شود



شکل ۲۲-۱۷ مکانیسم پپتید نشانه برای

هدف‌گیری پروتئین‌ها به شبکه آندوپلاسمی. پلی‌پپتیدی که قرار است به سیستم غشاهای داخلی وارد شود یا ترشح گردد، با یک پپتید نشانه آغاز می‌گردد. این پپتید

مجموعه‌ای از آمینواسیدها است که پلی‌پپتید را بر روی شبکه آندوپلاسمی هدف‌گیری می‌کند. این شکل، تولید یک پروتئین ترشحی و انتقال هم‌زمان آن به درون شبکه آندوپلاسمی را نشان می‌دهد. پروتئین ابتدا در شبکه آندوپلاسمی و سپس در گلژی به میزان بیشتری فراوری

می‌شود. در پایان، یک وزیکول انتقالی این پروتئین را برای رهاسازی از سلول به غشای پلاسمایی منتقل می‌کند (به شکل ۱۲-۷ توجه کنید).

پرسش‌های مبحث ۴-۱۷

- دو فرایند که سبب اطمینان از اضافه شدن آمینواسید صحیح در رشته پلی‌پپتیدی در حال رشد می‌گردند را نام ببرید.
- ساختار rRNA احتمالاً به چه طریقی در عملکرد ریبوزوم نقش دارد؟ بحث کنید.
- توضیح دهید پلی‌پپتیدی که قرار است ترشح شود، چگونه وارد سیستم غشایی درونی می‌شود.
- په می‌شد اگر ؟ رسم کنید. اگر tRNA دارای آنتی‌کدون ۵'-CGU-۳' باشد، به کدام دو کدون متفاوت می‌تواند وصل شود؟ هر یک از این کدون‌ها را بر روی mRNA رسم کنید، انتهای ۵' و ۳' را مشخص کنید. آمینواسیدی که توسط این tRNA حمل می‌شود را اضافه کنید.

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۵-۱۷ جهش در یک یا چند نوکلئوتید می‌تواند عملکرد و

ساختار پروتئین را تحت تأثیر قرار دهد

حال که چگونگی بیان ژن را آموختید آماده‌اید تا تأثیر تغییرات روی اطلاعات ژنتیکی سلول (یا ویروس) را درک کنید. این تغییرات که جهش نامیده می‌شوند، مسئول تنوع عظیم ژن‌های موجودات زنده هستند. این جهش‌ها منبع نهایی ژن‌های جدید هستند. در شکل ۱۴-۱۵، جهش‌های بزرگ مقیاس، مثل بازآرایی کروموزومی که قطعه بزرگی از DNA را تحت تأثیر قرار می‌دهد، نشان داده‌ایم. اکنون به بررسی جهش‌های کوچک مقیاس یک یا چند جفت نوکلئوتیدی، از جمله جهش‌های نقطه‌ای^۱ یعنی تغییرات در یک جفت نوکلئوتید از ژن می‌پردازیم.

جانشینی‌ها^۱

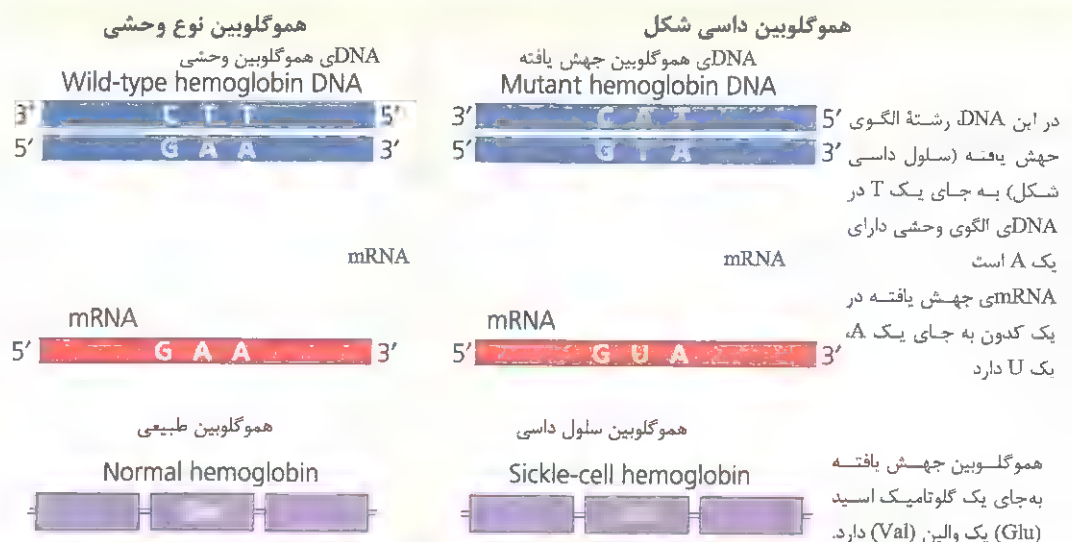
جهش جانشینی جفت نوکلئوتیدی عبارت از جای گرفتن یک نوکلئوتید و جفت آن به جای یک جفت نوکلئوتید دیگر می‌باشد (شکل ۲۴a ۱۷).

بعضی از این جایگزینی‌ها، جهش‌های خاموش^۲ نامیده می‌شوند، زیرا به‌خاطر هم‌معنی بودن قسمتی از رمزگان ژنتیکی تأثیری بر روی پروتئین رمز شده ندارند. به بیان دیگر، گاهی تغییر در یک جفت‌باز، یک کدون را به کدون دیگری تبدیل می‌کند که آن نیز به آمینواسید قبلی ترجمه می‌شود. به‌طور مثال، اگر توالی

۵'-CCG-۳' بر روی رشته الگو به ۵'-CCA-۳' جهش پیدا کند، کدون RNA پیک که GGC بوده است به GGU تبدیل می‌شود و در نهایت باز هم گلايسین در جایگاه صحیح در پروتئین وارد خواهد شد (شکل ۵-۱۷ را ببینید). جانشینی‌هایی که یک آمینواسید را به آمینواسید دیگری تبدیل می‌کنند، جهش‌های بد معنی^۳ نامیده می‌شوند. چنین جهشی ممکن است تأثیر ناچیزی بر روی پروتئین بگذارد: آمینواسید جدید در این مورد، ویژگی‌هایی مشابه آمینواسید قبلی را دارد، و یا در ناحیه‌ای از پروتئین واقع شده که توالی دقیق آمینو اسیدها برای فعالیت پروتئینی چندان ضروری نیست.

در هر صورت، جهش‌های جانشینی مهم‌تر آنهایی هستند که سبب یک تغییر قابل تشخیص در پروتئین می‌شوند. مثلاً تغییر یک آمینواسید در ناحیه مهم پروتئین، همانند جایگاه فعال یک آنزیم، فعالیت پروتئین را به‌طور مشخصی تغییر خواهد داد. گاهی چنین جهش‌هایی منجر به بهبود توانایی پروتئین یا ایجاد یک توانایی جدید در پروتئین می‌شوند، اما در اکثر مواقع چنین جهش‌هایی مضر هستند و منجر به کاهش فعالیت یا بی‌استفاده نمودن پروتئین می‌شوند که عملکرد سلولی را نیز معیوب می‌سازند.

◀ شکل ۲۳-۱۷ اساس مولکولی بیماری کم‌خونی داسی شکل: یک جهش نقطه‌ای، آلی که بیماری آنمی داسی شکل را ایجاد می‌کند در یک جفت‌باز با آلی نرمال متفاوت است.



اگر جهش نقطه‌ای در سلول زاینده یا در سلولی که به سلول زاینده تبدیل خواهد شد، رخ دهد ممکن است به فرزندان و نسل‌های متوالی آینده منتقل گردد. اگر جهش تأثیر بدی بر روی فوتوتیپ جاندار داشته باشد، به آن فنوتیپ، نارسایی ژنتیکی یا بیماری موروثی اطلاق می‌شود. به‌عنوان مثال، می‌توان علت ژنتیکی بیماری سلول داسی شکل را به یک جهش تک‌نوکلئوتیدی در ژن رمزکننده یکی از پلی‌پپتیدهای هموگلوبین نسبت داد. تغییر در یک نوکلئوتید منفرد در رشته الگوی DNA، منجر به تولید پروتئینی غیرطبیعی خواهد شد (شکل ۲۳-۱۷، به شکل ۲۱-۵ نیز نگاه کنید). در افراد هوموزیگوس برای آلی جهش‌یافته، داسی شکل شدن گلبول‌های قرمز ناشی از تغییر هموگلوبین، علائم گوناگونی را ایجاد می‌کند (فصل ۱۴ را ببینید). بیماری دیگری که توسط یک جهش نقطه‌ای ایجاد می‌شود، یک عارضه قلبی به نام کاردیومیوپاتی خانوادگی است، که سبب مرگ ناگهانی در ورزشکاران جوان می‌شود. جهش‌های نقطه‌ای در تعداد زیادی از ژن‌ها تشخیص داده شده‌اند که هر یک می‌توانند منجر به این اختلال شوند.

انواع جهش‌های نقطه‌ای

حال بیا باید چگونگی تأثیر جهش‌های کوچک‌مقیاس بر روی پروتئین‌ها را بررسی کنیم. جهش‌های نقطه‌ای در درون یک ژن را می‌توان به دو گروه کلی تقسیم کرد: (۱) جانشینی جفت نوکلئوتید منفرد و (۲) حذف یا اضافه شدن جفت نوکلئوتیدی. جهش‌های حذف و اضافه می‌توانند شامل یک یا تعداد بیشتری جفت نوکلئوتید باشند.

1- Substitutions
2- Silent mutations
3- Missense mutation

◀ شکل ۲۴ ۷ انواع جهش‌های کوچک مقیاس که بر روی توالی mRNA تأثیر می‌گذارند. تمامی این جهش‌ها به استثنای یکی، بر روی توالی آمینواسیدی پلی‌پپتید کد شده نیز تأثیر می‌گذارند.

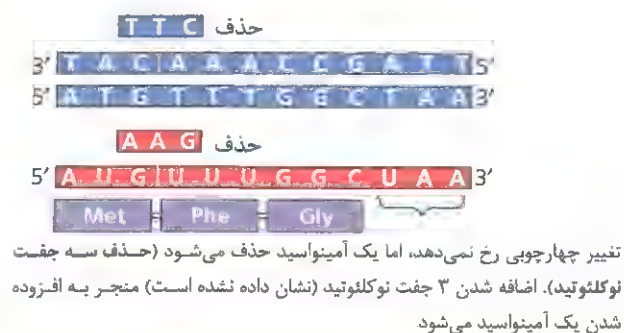
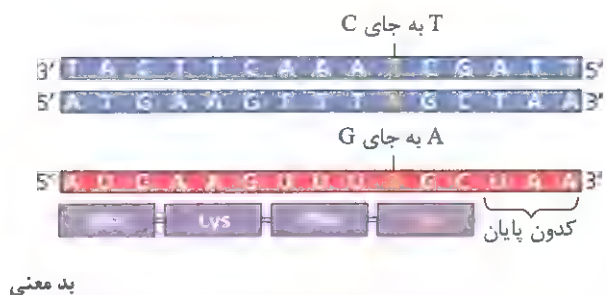
نوع وحشی



جایگزینی جفت نوکلئوتیدی (a)



حذف یا اضافه شدن جفت نوکلئوتید (b)



که سبب پایان زودرس ترجمه شده و در نتیجه، یک پلی‌پپتید کوتاه‌تر از نوعی که توسط ژن طبیعی رمز شده، تولید می‌گردد. تقریباً تمام جهش‌های بی‌معنی سبب تولید پروتئین‌های غیرفعال می‌شوند.

حذف و اضافه

جهش‌های حذف یا اضافه، شامل از دست دادن یا ورود جفت نوکلئوتیدها در یک ژن می‌باشند (شکل ۲۴b-۱۷). این جهش‌ها

معمولاً جهش‌های جایگزینی، جهش‌های بد معنی هستند به این معنی که کدون تغییر یافته هنوز می‌تواند یک آمینواسید را مشخص کرده و بنابراین یک پیام بسازد، گرچه لزوماً این پیام ژنتیکی درست نباشد. اما جهش نقطه‌ای می‌تواند کدون یک آمینواسید را به کدون پایان مبدل سازد. چنین جهشی، جهش بی‌معنی^۱ نامیده می‌شود

1- Nonsense mutation

نسبت به جهش‌های جایگزینی اغلب اثرات فاجعه‌آمیزی در پروتئین تولید شده دارند. به دلیل آنکه RNA پیک در حین ترجمه به صورت مجموعه‌ای از بازهای سه‌تایی خوانده می‌شود، حذف یا اضافه شدن نوکلئوتیدها، چهارچوب خواندن (دسته‌بندی سه‌تایی بازها) پیام ژنتیکی را تغییر می‌دهد. این چنین جهشی، جهش تغییر چهارچوب نامیده شده و هنگامی که تعداد نوکلئوتیدهای اضافه یا حذف شده مضربی از ۳ نباشد، به وقوع می‌پیوندد. همه نوکلئوتیدهایی که در فرودست جایگاه حذف یا اضافه قرار گرفته‌اند، به صورت دسته‌بندی نادرستی از کدون‌ها در آمده و در نتیجه، جهش‌های بدمعنی وسیعی رخ داده که معمولاً سبب پایان زودرس می‌گردند. این نوع جهش‌ها اغلب منجر به تولید پروتئین‌های غیرفعال می‌شوند مگر آنکه تغییر چهارچوب، نزدیک به انتهای ژن واقع شود.

عوامل جهش‌زا

جهش‌ها از راه‌های متفاوتی حاصل می‌شوند. خطاهای در حین همانندسازی DNA یا نوترکیبی می‌توانند منجر به جهش‌های جایگزینی، حذف یا اضافه و نیز جهش‌هایی که نواحی بیشتری از DNA را تحت تأثیر قرار می‌دهند، گردند. برای مثال اگر یک باز اشتباه به یک زنجیره در حال رشد طی همانندسازی اضافه شود، آن باز با باز موجود در زنجیره مقابل جفت نخواهد شد. در بسیاری از موارد، این اشتباهات با مکانیسم‌هایی که در فصل ۱۶ آموختید اصلاح می‌شوند و گرنه باز اشتباه در دور بعدی همانندسازی، به عنوان الگو استفاده می‌شود و منجر به یک جهش خواهد شد. جهش‌های حاصل از چنین اشتباهاتی، جهش‌های خودبه‌خودی خوانده می‌شوند. به سختی می‌توان میزان بروز جهش را در چنین مواردی محاسبه نمود. در هر صورت، ارزیابی تقریبی از میزان جهش در حین همانندسازی DNA برای باکتری *E. coli* و یوکاریوت‌ها انجام گرفته و ارقام مشابهی حاصل گردیده است: به ازای هر 10^{10} نوکلئوتید، یک نوکلئوتید تغییر یافته و به نسل بعدی سلول‌ها منتقل می‌شود.

شماری از عوامل شیمیایی و فیزیکی بانام عوامل جهش‌زا^۱ با DNA برهمکنش داده، منجر به جهش‌هایی در آن می‌شوند. در دهه ۱۹۲۰ هرمان مولر^۲ کشف کرد که اشعه X سبب تغییرات ژنتیکی در مگس سرکه می‌شود. وی با بهره‌گیری از اشعه X توانست انواع جهش‌یافته‌ای از دروزوفیلا ایجاد کند تا در مطالعات ژنتیکی خود از آنها استفاده کند. او از کشف خود نکته هشداردهنده دیگری را نیز تشخیص داد. اشعه X و دیگر شکل‌های تشعشعات

پرانرژی، همان‌گونه که بر موجودات آزمایشگاهی تأثیر می‌گذارند، مواد ژنتیکی انسان‌ها را نیز در معرض خطرانی قرار می‌دهند. تشعشعات جهش‌زا از انواع جهش‌زای فیزیکی محسوب می‌شوند. یک مثال از این گروه، نور ماورای بنفش است که موجب ایجاد دایمر تیمین^۳ در رشته DNA می‌شود (به شکل ۱۹ ۱۶ نگاه کنید).

جهش‌زاهای شیمیایی نیز به چندین دسته تقسیم می‌شوند. شبه بازها^۴ عوامل شیمیایی هستند که بسیار شبیه بازهای DNA طبیعی بوده اما در هنگام همانندسازی DNA به‌طور نادرستی با بازهای دیگر جفت می‌شوند. گروه دیگری از جهش‌زاهای شیمیایی از طریق ورود به درون ساختار DNA و درهم ریختن مارپیچ دوتایی آن، در همانندسازی صحیح DNA مداخله می‌کنند. همچنین جهش‌زاهای دیگر منجر به تغییرات شیمیایی در بازها شده و در نتیجه، خصوصیت جفت‌شدن آنها را نیز تغییر می‌دهند.

محققان شیوه‌های پیشرفته گوناگونی را برای بررسی فعالیت جهش‌زایی مواد شیمیایی مختلف، ایجاد کرده‌اند. مهم‌ترین کاربرد این آزمایش‌ها غربالگری مقدماتی مواد شیمیایی برای تعیین عوامل احتمالی ایجاد سرطان است. این راهکار منطقی به نظر می‌رسد زیرا بسیاری از عوامل سرطان‌زا (مواد شیمیایی عامل سرطان) جهش‌زا هستند و برعکس بسیاری از جهش‌زاهای سرطان‌زا می‌باشند.

پرسش‌های مبحث ۵-۱۷

۱. وقتی که یک جفت نوکلئوتید از وسط توالی رمزکننده ژن حذف می‌شود چه اتفاقی می‌افتد؟
۲. ارتباط دهید. افراد هتروزیگوت برای آلل سلول داسی، در حالت کلی سالم هستند، اما تحت برخی شرایط آثار فنوتیپی این آلل دیده می‌شوند؛ مبحث ۴-۱۴ را ببینید. برحسب بیان ژن توضیح دهید.
۳. چه می‌شود اگر؟ رشته، الگوی یک ژن حاوی توالی زیر است: ۵'-TACTTGTCCGATATC-۳' این توالی به ۵'-TACTTGTCCAATATC-۳' جهش پیدا می‌کند. برای هر دو توالی طبیعی و جهش یافته، DNAی دو رشته‌ای، توالی mRNA حاصله و توالی آمینواسیدی دو پلی‌پپتید را رسم کنید. تأثیر این جهش بر روی توالی آمینواسیدی چیست؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به صمیمه A مراجعه کنید.

می‌دهد. با نبود هسته، سلول می‌تواند به‌صورت همزمان یک ژن خاص را رونویسی و ترجمه کند (شکل ۲۵-۱۷) و پروتئین تازه ساخته‌شده می‌تواند سریعاً به محل اثرش انتشار پیدا کند. در مورد اینکه مراحل رونویسی و ترجمه در سلول‌های آرکی باکتری‌ها مانند باکتری‌ها همزمان انجام می‌شوند اطلاعات اندکی وجود دارد، اما بیشتر محققان گمان می‌کنند این‌گونه است، چون آرکی باکتری‌ها پوشش هسته‌ای ندارند. برعکس، در سلول‌های یوکاریوتی پوشش هسته رونویسی و ترجمه را از هم جدا می‌کند و یک تقسیم‌بندی جداگانه برای پردازش دقیق RNA فراهم می‌کند. این پردازش شامل مراحل اضافه‌ای می‌باشد که تنظیم آنها باعث هماهنگی فعالیت سلول‌های یوکاریوتی می‌شود (فصل ۱۸ را ببینید).

۶-۱۷ با آن‌که بیان ژن در میان حوزه‌های مختلف حیات

متفاوت است، مفهوم ژن جهانی می‌باشد

با وجود آنکه باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها رونویسی و ترجمه را به شکل بسیار مشابهی انجام می‌دهند، ما متوجه تفاوت‌های عمده‌ای در ماشین سلولی و جزئیات مراحل در این دو گروه شده‌ایم. تقسیم‌بندی موجودات زنده به سه قلمرو، ۴۰ سال پیش زمانی که آرکی باکتری‌ها در یک دسته جدا از باکتری‌ها قرار گرفتند، ایجاد شد. آرکی باکتری‌ها هم مانند باکتری‌ها پروکاریوت هستند. با این حال، آرکی باکتری‌ها در بسیاری از جنبه‌های مکانیسم بیان ژن با یوکاریوت‌ها اشتراک دارند؛ همچنین تعداد کمی مراحل مشابه با باکتری‌ها نیز دارند.

مقایسه بیان ژن در باکتری‌ها، آرکی باکتری‌ها و

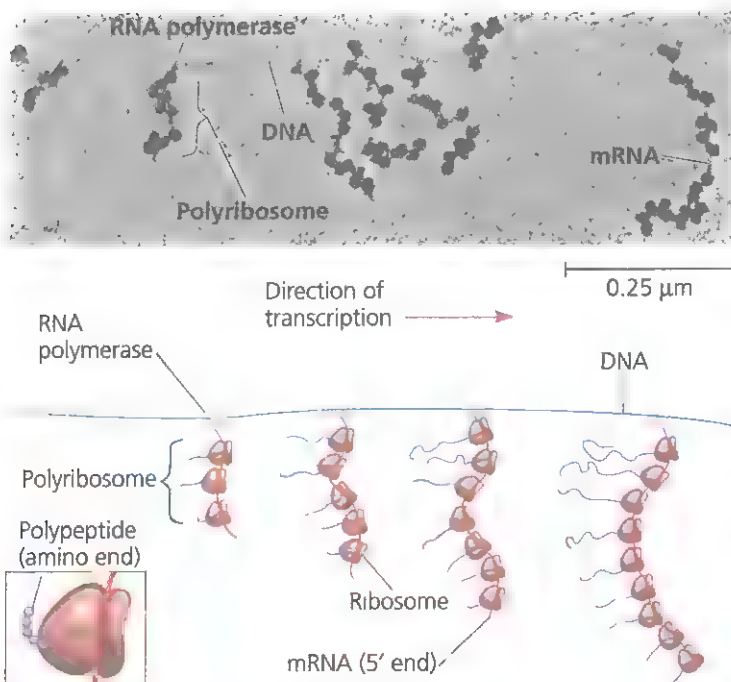
یوکاریوت‌ها

پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی مولکولی به دانشمندان این امکان را داده است تا توالی نوکلئوتیدی کامل صدها ژنوم شامل ژنوم‌های زیادی از هر سه قلمرو را تعیین کنند. مورد علاقه‌ترین این ژن‌ها آنهایی هستند که اجزای فرایندهای بیولوژیک اساسی مانند رونویسی و ترجمه را رمز می‌کنند.

RNA پلی‌مرازهای باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها کاملاً با یکدیگر متفاوت هستند. برعکس، RNA پلی‌مراز آرکی باکتری‌ها مشابه سه RNA پلی‌مراز یوکاریوتی است و آرکی باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها، برخلاف باکتری‌ها از عوامل رونویسی پیچیده‌ای استفاده می‌کنند. رونویسی در باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها به‌طور متفاوتی پایان می‌یابد. درباره پایان رونویسی در آرکی باکتری‌ها اطلاعات کمی موجود است ولی به نظر می‌رسد بیشتر شبیه مراحل یوکاریوتی باشد.

ریبوزوم‌های باکتریایی و یوکاریوتی، کمی متفاوت هستند. ریبوزوم‌های آرکی باکتری‌ها، هم‌اندازه ریبوزوم‌های باکتریایی هستند، اما حساسیت‌شان نسبت به بازدارنده‌های شیمیایی، بیشتر شبیه ریبوزوم‌های یوکاریوتی است. ما قبلاً اشاره کردیم که آغاز ترجمه در باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها کمی متفاوت است. از این جنبه، آرکی باکتری‌ها بیشتر شبیه باکتری‌ها هستند.

مهم‌ترین تفاوت باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها در زمینه بیان ژن، ناشی از فقدان نسبی ساختمان‌های تقسیم‌بندی‌شده است. مانند یک کارگاه تک‌اتاقه، سلول باکتریایی یک عمل ساده را انجام



◀ ۲۵-۱۷ همزمانی ترجمه و رونویسی در باکتری‌ها. در سلول‌های باکتریایی، ترجمه RNA پیک به محض آنکه انتهای جلویی (۵') مولکول RNA پیک از الگوی DNA جدا شود، آغاز خواهد شد. ریزنگار الکترونی گذاره یک رشته از DNA را در *E. coli* در حین رونویسی توسط مولکول‌های RNA پلی‌مراز نشان می‌دهد. به‌هر مولکول RNA پلی‌مراز، یک RNA پیک در حال رشد چسبیده است که توسط ریبوزوم‌ها در حال ترجمه می‌باشد. پلی‌پپتیدهای نوساز در تصویر میکروسکوپی قابل مشاهده نیستند، اما در نمای پائین نشان داده شده است.

کدام یک از مولکول‌های mRNA، ابتدا رونویسی را آغاز کرده است؟ بر روی آن mRNA کدام ریبوزوم، ابتدا ترجمه را آغاز کرده است؟



دیگر انواع RNAهای غیرقابل ترجمه رونویسی می‌شوند، نیز باشد. این ژن‌ها هیچ محصول پلی‌پپتیدی ندارند، بنابراین با وجود توضیحات فوق به این تعریف می‌رسیم که یک ژن ناحیه‌ای از DNA است که محصول نهایی آن یک پلی‌پپتید یا یک مولکول RNA است.

با این وجود، برای اکثر ژن‌ها هنوز فرضیه یک ژن - یک پلی‌پپتید مقید است. در این فصل با نحوه بیان متداول ژن، یعنی رونویسی به RNA و سپس ترجمه آن به یک پلی‌پپتید تشکیل‌دهنده پروتئینی با ساختار و فعالیت خاص به شیوه مولکولی آشنا شدید. پروتئین‌ها به نوبه خود فنوتیپ قابل مشاهده یک جاندار را به وجود می‌آورند.

یک نوع خاص سلول فقط تعدادی از ژن‌هایش را بیان می‌کند. این یک واقعیت اساسی در موجودات پرسلولی است. اگر سلول‌های عدسی چشمان شما شروع به بیان ژن‌های پروتئین‌های مو می‌کردند مشکل بزرگی پیدا می‌کردید، چیزی که به‌طور معمول فقط در سلول‌های فولیکول‌های مو اتفاق می‌افتد! بیان ژن به دقت تنظیم می‌شود. تنظیم بیان ژن را در فصل بعدی ابتدا با باکتری‌ها که ساده‌تر هستند و سپس با یوکاریوت‌ها بررسی خواهیم کرد.

کسب اطلاعات بیشتر در مورد پروتئین‌ها و RNAهای درگیر در رونویسی و ترجمه آرکی‌باکتری‌ها به ما اجازه می‌دهد تا در مورد تکامل این مراحل در هر سه قلمرو حیات بیشتر بدانیم. علی‌رغم تفاوت‌هایی که در مورد بیان ژن در اینجا ذکر شد، خود ژن یک مفهوم مشترک در تمام اشکال حیات می‌باشد.

ژن چیست؟ بازگشت به پرسش نخست

در خلال چندین فصل گذشته تعریف ما از ژن به تدریج تغییر یافت، همان‌گونه که در طول تاریخچه ژنتیک نیز این تغییر وجود داشته است. ما ابتدا با مفهوم مندلی ژن به‌عنوان واحد مجزای وراثتی که خصوصیت فنوتیپی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، شروع کردیم (فصل ۱۴) و سپس دیدیم که مورگان و همکارانش چنین ژن‌هایی را به نواحی خاصی از کروموزوم‌ها منسوب نمودند (فصل ۱۵). در ادامه، ژن را به‌عنوان ناحیه‌ای از توالی نوکلئوتیدی اختصاصی در طول مولکول DNA در نظر گرفتیم (فصل ۱۶). در انتها، در این فصل تعریف عملکردی از یک ژن، یعنی توالی از DNA که رمزکننده رشته پلی‌پپتیدی خاصی است را مدنظر قرار دادیم. همه این تعاریف و مفاهیم در جای خود سودمند و مقید می‌باشند (در شکل ۲۶-۱۷ مسیر ژن به پلی‌پپتید در سلول یوکاریوتی به‌طور خلاصه به تصویر کشیده شده است).

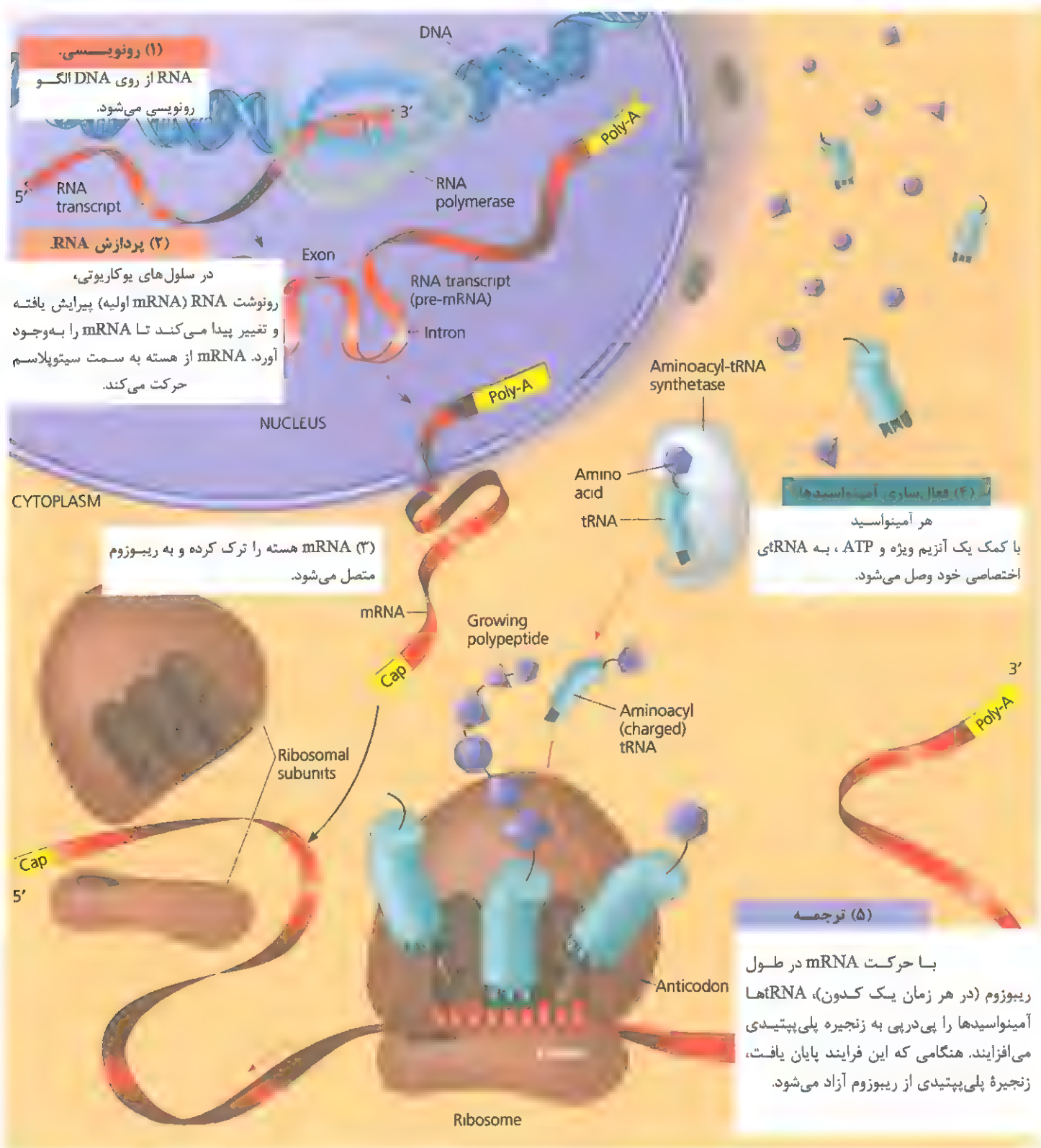
واضح است این جمله که یک ژن یک پلی‌پپتید را کد می‌کند، زیادی ساده است. اغلب ژن‌های یوکاریوتی حاوی قطعات غیررمزکننده یعنی اینترون‌ها هستند، به گونه‌ای که بخش بزرگی از این ژن‌ها توالی متناسبی در پلی‌پپتید ندارند. معمولاً زیست‌شناسان مولکولی راه‌اندازها (پروموتورها) و نواحی تنظیمی دیگر از DNA را درون محدوده یک ژن قرار می‌دهند. این توالی‌های DNA رونویسی نمی‌شوند، اما به‌عنوان بخشی از ژن عملکردی در نظر گرفته می‌شوند، زیرا وجود آنها برای انجام رونویسی الزامی است. تعریف مولکولی ما از ژن همچنین بایستی به اندازه‌ای گسترده شود که دربرگیرنده قطعاتی از DNA که به RNA ریبوزمی، RNA ناقل و

آزمون مبحث ۶-۱۷

۱. آیا فرایندهای جفت شده‌ای که در شکل ۲۵-۱۷ نشان داده شده‌اند در سلول‌های یوکاریوتی یافت می‌شوند؟ توضیح دهید.

۲. چه می‌شود اگر؟ در سلول‌های یوکاریوتی، RNAهای پیک یک آرایش حلقوی دارند که در آن دم دارای توالی پلی A توسط پروتئین‌ها مجاور سر ۵' نگاه داشته می‌شود. چگونه این آرایش کارایی ترجمه را بالا می‌برد؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.



انجام فرایند پردازش RNA یوکاریوتی، در هسته است. تفاوت‌های مهم دیگری نیز در مراحل آغازین ترجمه و رونویسی و مرحله پایان رونویسی یافت شده است.

به‌طور مکرر تولید می‌نماید. (همچنین به‌خاطر داشته باشید که محصول نهایی بعضی از ژن‌ها به‌جای پلی‌پپتید، مولکول‌های RNA مثل RNA ناقل یا RNA ریبوزومی است). به‌طور کلی مراحل رونویسی و ترجمه در یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها شبیه هم می‌باشد. تفاوت مهم این دو در

۱۷.۲۶ خلاصه‌ای از رونویسی و ترجمه در

سلول یوکاریوتی. این تصویر، مسیر یک ژن تا پلی‌پپتید را نشان می‌دهد. به یاد داشته باشید که هر ژن در DNA قادر است به‌طور مداوم به مولکول‌های RNA زیادی رونویسی شود و هر مولکول RNA پیک نیز مولکول‌های پلی‌پپتید زیادی را

خلاصه مفاهیم کلیدی

۱۷-۱ ژن‌ها از طریق رونویسی و ترجمه، پروتئین‌ها را تعیین می‌نمایند

○ DNA، متابولیسم سلول را با صدور فرمان ساخت و تولید آنزیم‌های خاص و دیگر پروتئین‌ها کنترل می‌نماید. آزمایش‌های بیدل و تیموم با سویه‌های جهش‌یافته نوروسپورا فرضیه یک ژن-یک آنزیم را اثبات نمود. ژن‌ها، رشته‌های پلی‌پپتیدی یا مولکول‌های RNA را رمزگذاری می‌کنند.

○ رونویسی، انتقال نوکلئوتید به نوکلئوتید اطلاعات از DNA به RNA می‌باشد، درحالی‌که ترجمه انتقال اطلاعات توالی نوکلئوتیدی از روی RNA به توالی آمینواسیدی بر روی پلی‌پپتید است.

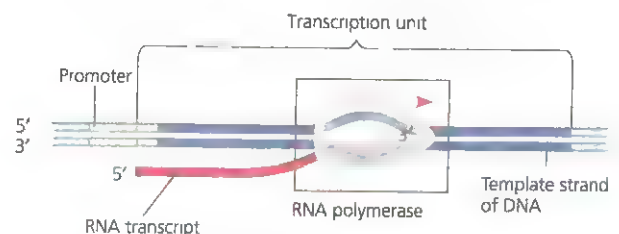
○ اطلاعات ژنتیکی به صورت یک توالی از بازهای سه‌گانه غیرهمپوشان یا کدون، رمزگذاری شده‌اند. یک کدون در RNA پیک، هم می‌تواند به یک آمینواسید ترجمه شود (۶۱ کدون) و هم قادر است به عنوان علامت پایان ترجمه به کار گرفته شود (۳ کدون). کدون‌ها بایستی در یک چهارچوب خواندن صحیح قرائت شوند.

؟ فرایند بیان ژن را که توسط آن یک ژن بر روی فنوتیپ یک جاندار تأثیر می‌گذارد شرح دهید.

۱۷-۲ نگاهی دقیق‌تر به رونویسی: فرایند ساخت RNA از

روی DNA

○ ساخت RNA به وسیله RNA پلی‌مراز انجام می‌شود. ساخت RNA مشابه همانندسازی DNA از همان قوانین جفت‌شدن بازها پیروی می‌کند، به جز آنکه در RNA باز یوراسیل جایگزین تیمین می‌شود.



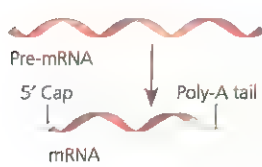
○ سه مرحله رونویسی عبارتند از: آغاز، طولی شدن و پایان. راه‌اندازها آغاز ساخت RNA را نشان می‌دهند. عوامل رونویسی به RNA پلی‌مراز یوکاریوتی در تشخیص توالی‌های راه‌انداز کمک می‌کنند. مکانیسم‌های خاتمه بین یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها متفاوت است.

؟ شباهت‌ها و تفاوت‌های شروع (رونویسی) از ژن، در باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها، کدام هستند؟

۱۷-۳ سلول‌های یوکاریوتی، RNA را پس از رونویسی تغییر

می‌دهند

○ مولکول‌های RNA پیک یوکاریوتی قبل از ترک هسته با تغییراتی در دو انتهای و پیرایش RNA، پردازش می‌شوند. انتهای ۵' یک کلاهک که، یک نوکلئوتید تغییر یافته است، و انتهای ۳' یک دم پلی-A دریافت می‌کند.



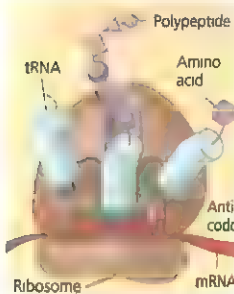
○ اکثر ژن‌های یوکاریوتی حاوی اینترون‌هایی هستند که در بین اگزون‌ها یا نواحی رمزکننده پخش شده‌اند. در فرایند پیرایش RNA، اینترون‌ها حذف شده و اگزون‌ها به یکدیگر وصل می‌شوند. پیرایش RNA به وسیله جسم پیرایش‌گر انجام می‌شود اما در بعضی مواقع RNA به تنهایی نیز واکنش پیرایش را کاتالیز می‌نماید. مولکول‌های RNA کاتالیزکننده را ریبوزیم می‌نامند. وجود اینترون‌ها پیرایش متناوب RNA را امکان‌پذیر می‌سازد.

؟ کلاهک ۵' و دم پلی-A موجود در mRNA یوکاریوتی چه نقش‌هایی دارند؟

۱۷-۴ نگاهی دقیق‌تر به ترجمه: فرایند ساخت پلی‌پپتید از

روی RNA

○ یک سلول پیام RNA پیک را با کمک RNA ناقل به صورت پروتئین ترجمه می‌کند. بعد از اتصال آمینو اسیدهای خاص به RNA‌های ناقل، این مولکول‌ها به وسیله آنتی‌کدون‌های خود که مکمل کدون‌های RNA پیک هستند، بر روی RNA پیک قرار می‌گیرند. ریبوزوم‌ها جفت‌شدن این دو را با فراهم نمودن جایگاه‌های اتصال برای RNA پیک و RNA ناقل تسهیل می‌نمایند.



○ ریبوزوم‌ها سه مرحله ترجمه یعنی آغاز، طولی شدن و پایان را هماهنگ می‌سازند. تشکیل پیوند پپتیدی بین آمینو اسیدها به وسیله RNA ریبوزومی کاتالیز می‌شود. تعدادی از ریبوزوم‌ها قادر هستند همزمان از روی یک مولکول RNA ترجمه کرده و تشکیل یک پلی‌ریبوزوم را دهند.

○ بعد از ترجمه، تغییرات پروتئین‌ها می‌توانند شکل سه‌بعدی آنها را تحت تأثیر قرار دهند. ریبوزوم‌های آزاد در سیتوزول ساخت همه پروتئین‌ها را آغاز می‌کنند اما پروتئین‌هایی که قرار است به سیستم غشاهای داخلی بروند یا ترشح شوند بایستی به سمت شبکه آندوپلاسمی منتقل شوند. این پروتئین‌ها پپتیدهای نشانه‌ای دارند که جزء تشخیص نشانه به آنها متصل شده و ریبوزوم‌های در حال ترجمه را قادر می‌کند به شبکه آندوپلاسمی اتصال یابند.

؟ RNAها در فرایند ترجمه چه نقشی ایفا می‌کنند؟

۹- ارتباط تکاملی

اغلب آمینواسیدها توسط یک سری کدون‌های مشابه کد می‌شوند (شکل ۱۷-۵ را ببینید). چه توضیح تکاملی برای این پدیده دارید؟ (راهنمایی: یک توضیح، وجود یک تاریخچهٔ اجدادی مشترک در موجودات است.)

۱۰- تحقیق علمی

با توجه به اینکه رمز ژنتیکی جهانی و عمومی است، یک دانشمند از روش‌های بیولوژی مولکولی استفاده می‌کند تا ژن β -گلوبین انسانی (نشان داده شده در شکل ۱۷-۱۱) را وارد سلول‌های باکتریایی کند و امیدوار است تا این سلول‌ها پروتئین β -گلوبین فعال انسانی را تولید کنند. ولی پروتئین تولیدشده غیرفعال است و تعداد آمینواسیدهای کمتری نسبت به β -گلوبینی که توسط سلول‌های یوکاریوتی تولید می‌شود دارد. توضیح دهید چرا؟

۱۱- (دربارهٔ موضوع مطرح شده در زیر توضیح دهید)

تکامل و اساس ژنتیکی حیات تکامل موجب یک‌پارچگی و تنوع حیات می‌شود، و ادامهٔ حیات به اطلاعات وراثتی به شکل DNA بستگی دارد. در یک متن کوتاه (۱۰۰ تا ۱۵۰ لغت)، بحث کنید که چگونه صحت توارث DNA با فرایند تکامل در ارتباط است. (بحث و ترمیم DNA در مبحث ۲-۱۶ را مطالعه کنید.)

۵-۱۷ جهش در یک یا چند نوکلئوتید می‌تواند ساختار و عملکرد پروتئین را تحت تأثیر قرار دهد

○ یک جهش نقطه‌ای، تغییر در یک جفت‌باز DNA است که ممکن است منجر به تولید یک پروتئین غیرفعال یا عدم تولید پروتئین شود. جایگزینی بازها سبب جهش‌های بی‌معنی یا بدمعنی می‌شود. حذف یا اضافه شدن جفت‌باز ممکن است جهش‌های تغییر چهارچوب را به وجود آورد.

○ جهش‌های خودبه‌خودی در حین همانندسازی DNA، نوترکیبی و یا ترمیم DNA اتفاق می‌افتد. عوامل جهش‌زای فیزیکی و شیمیایی نیز می‌توانند ژن‌ها را تغییر دهند.

؟ تغییر شیمیایی یک باز نوکلئوتید در یک ژن چه تأثیراتی خواهد داشت؟ سیستم‌های ترمیم DNA در سلول چه نقشی ایفا می‌کنند؟

۶-۱۷ با آن که بیان ژن در میان حوزه‌های مختلف حیات

متفاوت است، مفهوم ژن جهانی می‌باشد

○ چون سلول‌های باکتریایی فاقد غشای هسته هستند، ترجمه می‌تواند درحالی‌که رونویسی هنوز در حال انجام است، شروع شود. آرکی باکتری‌ها در مراحل بیان ژن‌های خود، شباهت‌هایی را به هر دو نوع سلول یوکاریوتی و باکتریایی نشان می‌دهند. در سلول یوکاریوتی، غشای هسته رونویسی را از ترجمه جدا می‌کند و پیرایش دقیق RNA در هسته میسر می‌شود.

○ یک ژن منطقه‌ای از DNA می‌باشد که محصول عملکردی نهایی آن یک پروتئین یا یک مولکول RNA می‌باشد.

؟ وجود پوشش هسته‌ای در یوکاریوت‌ها، چه تأثیری بر روی بیان ژن دارد؟

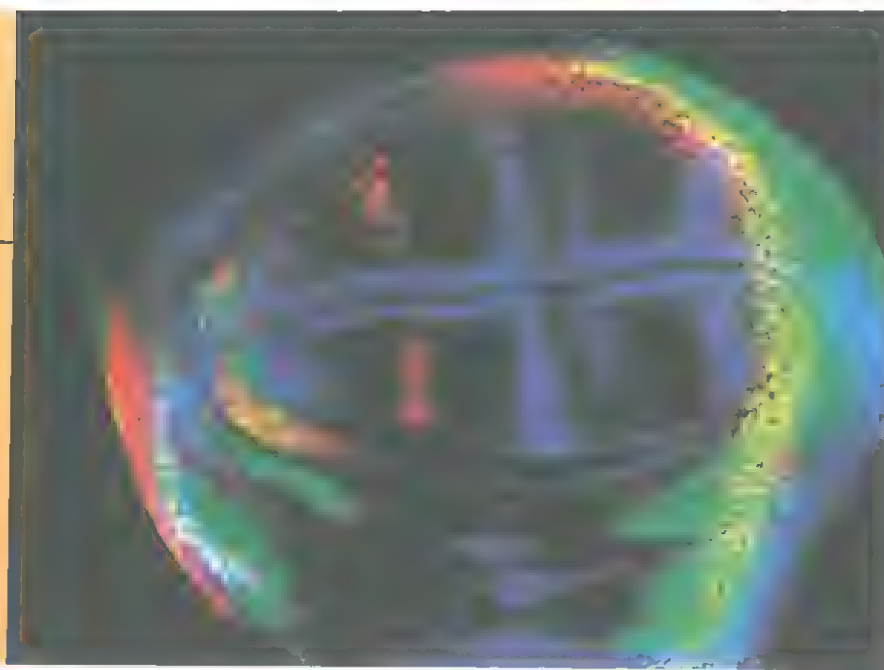
خود را بیازمایید

با مراجعه به سایت www.masteringbiology.com

به سؤالات چند گزینه‌ای ۱ تا ۷ پاسخ دهید.

۸- رسم کنید: جدول زیر را پر کنید:

نوع RNA	عملکردها
RNA پیک	
RNA ناقل	
	عملکرد کاتالیتیکی و ساختمانی در ریبوزوم‌ها دارد
رونوشت اولیه	
RNA کوچک هسته‌ای	



◀ شکل ۱ ۱۸ چه چیزی الگوی دقیق بیان ژن‌ها در بال در حال تکوین جنین یک مگس را تنظیم می‌کند؟

مفاهیم کلیدی

- ۱-۱۸ باکتری‌ها اغلب از طریق تنظیم رونویسی، به تغییرات محیطی واکنش نشان می‌دهند
- ۲-۱۸ بیان ژن‌های یوکاریوتی در مراحل متعددی قابل تنظیم است
- ۳-۱۸ RNAهای غیررمزکننده، نقش‌های متعددی در تنظیم بیان ژن دارند
- ۴-۱۸ برنامه‌ای که موجب بیان متفاوت ژن‌ها می‌شود، باعث به‌وجود آمدن انواع مختلف سلول‌ها در یک موجود پرسلولی می‌گردد
- ۵-۱۸ سرطان از تغییرات ژنتیکی که کنترل چرخه سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، ناشی می‌شود

نگاه کلی

هدایت ارکستر ژنتیک

نی صدای تیز بلندی ایجاد می‌کند، تعداد زیادی ویولون با یک صدای زیر جیغ می‌کشند و شیپور صدای بم‌اش را به این هیاهو اضافه می‌کند. سپس چوب رهبر ارکستر بالا می‌رود، می‌ایستد و شروع به انجام یک سری حرکات استادانه و ظریف می‌کند، در لحظات خاص وسیله خاصی را برای پیوستن به ارکستر و دیگران را به بالا بردن یا پایین آوردن صدایشان، هدایت می‌کند. صداهای ناموزون به‌شکلی متعادل و زمان‌بندی‌شده، تبدیل به یک سمفونی زیبا می‌شوند که شنونده را از خود بی‌خود می‌کند.

سلول‌ها نیز به شکل مشابهی به‌طور دقیق و پیچیده، بیان ژن‌های خود را تنظیم می‌کنند. هم یوکاریوت‌ها و هم پروکاریوت‌ها باید الگوی بیان ژن‌های خود را در پاسخ به تغییرات محیطی تغییر دهند. یوکاریوت‌های پرسلولی همچنین باید انواع مختلفی از سلول را تولید و حفظ کنند. هر نوع سلول حاوی ژنوم یکسانی است ولی

زیرمجموعه مختلفی از ژن‌ها را بیان می‌کند، موضوعی که چالشی بزرگ در زمینه تنظیم ژن است.

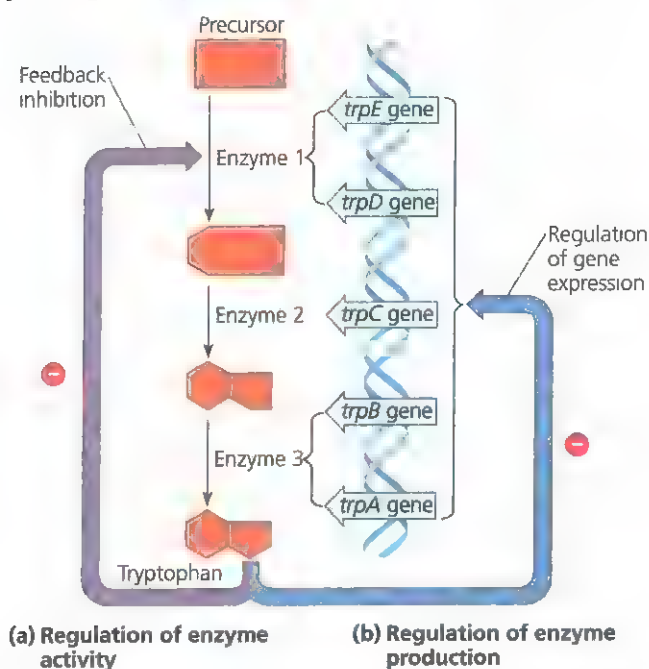
برای مثال، یک مگس سرکه بالغ از یک تخم بارور شده، شکل می‌گیرد و از یک مرحله کرمی شکل به نام «لارو» عبور می‌کند. در هر مرحله، بیان ژن به‌دقت تنظیم می‌شود و ژن‌ها فقط در زمان و مکان مناسب بیان می‌شوند. در لارو، بال بالغ در یک کیسه دایره‌ای شکل حاوی هزاران سلول که در شکل ۱-۱۸ نشان داده شده است، تشکیل می‌شود. روی بافت در این تصویر طوری عمل شده که RNA پیک مربوط به سه ژن را نشان دهد که با رنگ‌های آبی، قرمز و سبز نشان داده شده‌اند (با استفاده از تکنیک‌هایی که در فصل ۲۰ ذکر می‌شوند). قرمز و سبز با هم زرد به‌نظر می‌رسند. الگوی پیچیده بیان هر ژن، در این مرحله در تمام لاروها یکسان است و نمایش گرافیکی از دقت تنظیم بیان ژن حکایت می‌کند. ولی پایه مولکولی این الگو چیست؟ چرا یک ژن خاص فقط در چند صد سلولی که در شکل آبی‌رنگ دیده می‌شوند، بیان می‌شود و در بقیه بیان نمی‌گردد؟

در این فصل، ما ابتدا نحوه تنظیم بیان ژن در باکتری‌ها را، در پاسخ به تغییرات محیطی بررسی می‌کنیم و سپس خواهیم دید که یوکاریوت‌ها چگونه تنظیم بیان ژن‌هایشان را برای ایجاد انواع مختلف سلولی انجام می‌دهند. بیان ژن در یوکاریوت‌ها، همانند باکتری‌ها، اغلب در مرحله رونویسی تنظیم می‌شود، ولی کنترل بقیه مراحل بیان ژن هم مهم است. در سال‌های اخیر، محققان از کشف نقش‌های مختلف مولکول‌های RNA در تنظیم بیان ژن یوکاریوت‌ها شگفت‌زده شده‌اند، موضوعی که بعداً به آن می‌پردازیم. با کنار هم قرار دادن جنبه‌های مختلف تنظیم ژن، نتیجه می‌گیریم که چگونه یک برنامه دقیق تنظیم بیان ژن باعث می‌شود تا یک

می‌کنند. اگر در مثال ما محیط، تمام تریپتوفانی را که سلول نیاز دارد تأمین کند، سلول ساخت آنزیم‌هایی که برای ساخت تریپتوفان لازم هستند را متوقف می‌کند (شکل ۲b-۱۸). در این مورد، کنترل تولید آنزیم در مرحله رونویسی، یعنی مرحله ساخت RNA پیک رمزکننده این آنزیم‌ها، انجام می‌گیرد. به‌طور کلی‌تر، ژن‌های زیادی از ژنوم باکتریایی با توجه به تغییرات وضعیت متابولیک سلول، روشن یا خاموش می‌شوند. مکانیسم پایه تنظیم بیان ژن در باکتری‌ها مدل اپران^۱ نامیده می‌شود و در سال ۱۹۶۱ توسط فرانسیس ژاکوب^۲ و جیکوس مونو^۳ در انستیتو پاستور در پاریس کشف شد. حال با استفاده از مثال اول درباره، کنترل ساخت تریپتوفان ببینیم که یک اپران چیست و چگونه کار می‌کند.

اپران: مفهوم پایه

E. coli آمینواسید تریپتوفان را در یک مسیر چندمرحله‌ای که در شکل ۲-۱۸ نشان داده شده است، از یک مولکول پیش‌ساز می‌سازد. هر واکنش در این مسیر به‌وسیله یک آنزیم خاص کاتالیز



شکل ۲-۱۸ تنظیم یک مسیر متابولیک. در مسیر ساخت تریپتوفان، تجمع تریپتوفان می‌تواند: (a) فعالیت اولین آنزیم در مسیر را مهار کند (خودتنظیمی منفی) که یک پاسخ سریع می‌باشد، (b) بیان ژن‌های رمزکننده تمام زیرواحدهای آنزیم‌های مسیر را مهار کند که یک پاسخ طولانی‌مدت می‌باشد. ژن‌های *trpD* و *trpE* دو زیرواحد آنزیم ۱ را رمز می‌کنند و ژن‌های *trpA* و *trpB* مسئول رمز کردن دو زیرواحد آنزیم ۳ هستند. (ژن‌ها به‌ترتیبی که در این مسیر متابولیک فعالیت می‌کنند نام‌گذاری شده‌اند). علامت (-) به‌معنای بازدارندگی است.

سلول واحد، (یک تخم بارور شده) به یک موجود زنده عملکردی که از انواع مختلف سلول تشکیل شده است، تبدیل شود. در آخر خواهیم دید که چگونه اختلالات در تنظیم ژن باعث سرطان می‌شود. هماهنگی تنظیم ژن در سلول‌ها با توجه به عملکردشان انجام می‌شود.

۱-۱۸ باکتری‌ها اغلب از طریق تنظیم رونویسی، به

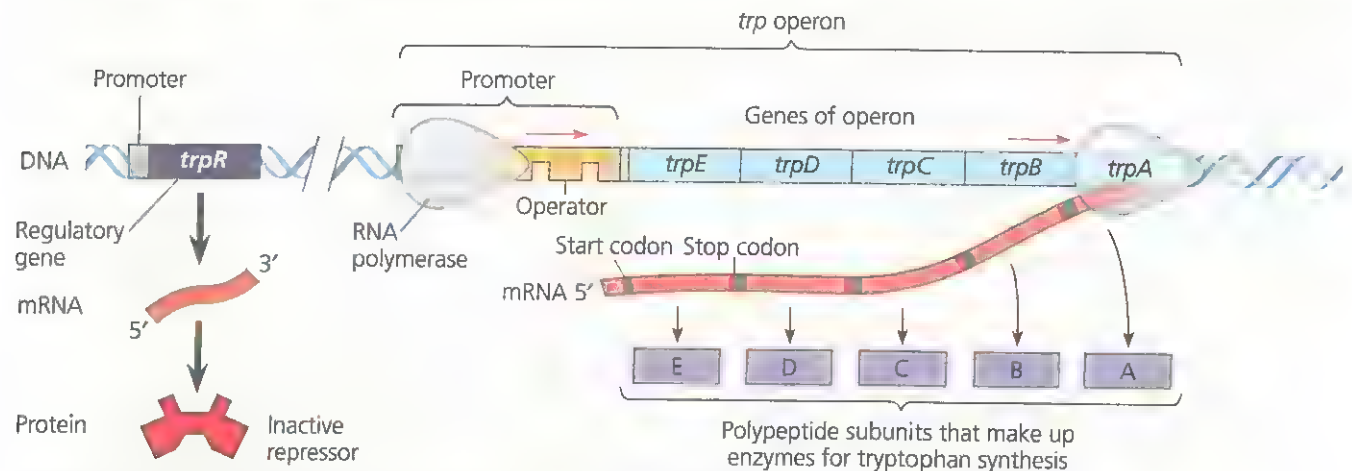
تغییرات محیطی واکنش نشان می‌دهند

سلول‌های باکتریایی که قادرند منابع و انرژی را حفظ کنند، نسبت به آنهایی که توانایی این کار را ندارند، یک مزیت انتخابی دارند. بنابراین انتخاب طبیعی، باکتری‌هایی را انتخاب کرده که فقط ژن‌هایی را بیان می‌کنند که فرآورده‌هایشان مورد نیاز سلول است.

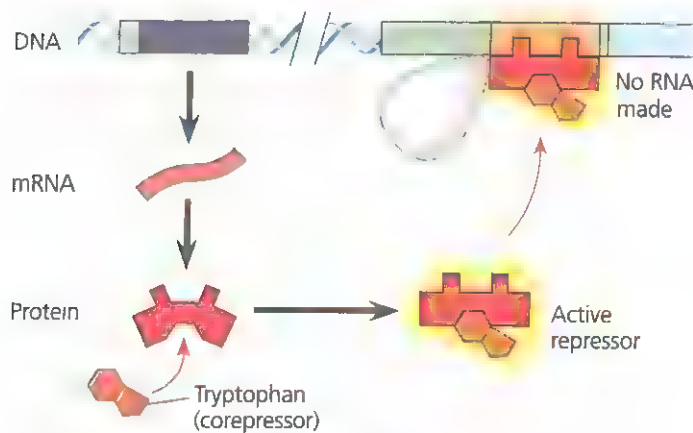
به‌عنوان مثال، یک سلول *E. coli* را در نظر بگیرید که در محیط غیرقابل پیش‌بینی کولون انسان زندگی می‌کند، محیطی که منابع غذایی‌اش به عادت‌های غذایی میزبان وابسته است. اگر این محیط فاقد آمینو اسید تریپتوفان باشد، یعنی آمینواسیدی که باکتری برای زنده ماندن به آن نیاز دارد، سلول یک مسیر متابولیک را فعال می‌کند که تریپتوفان را از یک ترکیب دیگر بسازد. بعداً اگر میزبان یک غذای غنی از آمینواسید تریپتوفان بخورد، سلول باکتری ساختن تریپتوفان را متوقف می‌کند تا از هدر دادن منابعش برای تولید ماده‌ای که به شکل پیش‌ساخته در محلول اطراف وجود دارد، جلوگیری کند. این فقط یک مثال از چگونگی تغییر متابولیسم باکتری‌ها در پاسخ به تغییرات محیط است.

چنانکه در مورد سنتز تریپتوفان در شکل ۲-۱۸ نشان داده شده است، کنترل متابولیسم در دو مرحله انجام می‌پذیرد. نخست اینکه، سلول‌ها می‌توانند عملکرد آنزیم‌هایی که از قبل موجود هستند را تعدیل کنند. این یک پاسخ نسبتاً سریع است که به حساسیت آنزیم‌های مختلف به مواد شیمیایی که عملکرد کاتالیتیک آنها را افزایش یا کاهش می‌دهند، بستگی دارد (فصل ۸ را ببینید). عملکرد اولین آنزیم در مسیر ساخت تریپتوفان به‌وسیله محصول نهایی این مسیر، مهار می‌شود (شکل ۲a-۱۸). همین‌طور اگر تریپتوفان در یک سلول تجمع پیدا کند، ساخت تریپتوفان بیشتر را از طریق مهار عملکرد آنزیم، متوقف می‌سازد. چنین خودتنظیمی‌های منفی که نمونه بارز آن در مسیرهای آنابولیک (بیوسنتز) دیده می‌شود، به سلول اجازه می‌دهد تا با نوسان‌های کوتاه‌مدت در مقدار مواد مورد نیاز سازش پیدا کند.

دوم، سلول‌ها می‌توانند مقدار تولید آنزیم‌های خاص را تنظیم کنند. بدین‌گونه که بیان ژن‌های رمزکننده این آنزیم‌ها را تنظیم



(a) **Tryptophan absent, repressor inactive, operon on.** RNA polymerase attaches to the DNA at the promoter and transcribes the operon's genes.



(b) **Tryptophan present, repressor active, operon off.** As tryptophan accumulates, it inhibits its own production by activating the repressor protein, which binds to the operator, blocking transcription.

◀ شکل ۳-۱۸ اپران *trp* در *E. coli*: تولید کنترل شده آنزیم‌های قابل مهار. تریپتوفان یک آمینواسید است که در یک مسیر آنابولیک به وسیله آنزیم‌های قابل مهار، ساخته می‌شود. (۲) پنج ژنی که زیرواحدهای آنزیم‌های این مسیر را رمز می‌کنند (شکل ۳-۱۸ را ببینید) همگی با هم، بعد از راه‌انداز در اپران *trp* قرار گرفته‌اند. اپراتور *trp* (محل اتصال مهارکننده) درون راه‌انداز (محل اتصال RNA پلی‌مراز) قرار گرفته است. (ب) تجمع تریپتوفان، محصول نهایی این مسیر، رونویسی از اپران *trp* را مهار می‌کند بنابراین ساخت تمام آنزیم‌های این مسیر مسدود می‌شود.

❓ توضیح دهید وقتی سلول، ذخیره تریپتوفان خود را مصرف کند، برای اپران *trp* چه اتفاقی می‌افتد؟

E. coli باید تریپتوفان برای خودش بسازد، چون محیط کشت فاقد این آمینواسید است، تمام آنزیم‌های این مسیر متابولیک در یک زمان ساخته می‌شوند. کلید مذکور، قسمتی از DNA است که اپراتور^۲ نامیده می‌شود. هم مکان اپراتور و هم اسم آن، با عملکردش تناسب دارند، چون اپراتور درون راه‌انداز و یا در بعضی موارد بین راه‌انداز و ژن‌های رمزکننده آنزیم‌ها قرار می‌گیرد و دسترسی RNA پلی‌مراز به ژن‌ها را کنترل می‌کند. اپراتور، راه‌انداز و ژن‌هایی که آنها کنترل می‌کنند - رشته‌ای از DNA که برای ساخت آنزیم‌های مسیر تریپتوفان لازم است - همگی با هم اپران را تشکیل می‌دهند. اپران *trp* (برای تریپتوفان) یکی از چندین اپرانی است که در ژنوم *E. coli* وجود دارد (شکل ۳-۱۸).

اگر اپراتور کلید کنترل رونویسی است، این کلید چگونه عمل می‌کند؟ اپران *trp* به خودی خود، روشن است. یعنی RNA پلی‌مراز می‌تواند به راه‌انداز متصل می‌شود و ژن‌های اپران را

می‌شود و پنج ژنی که زیرواحدهای این آنزیم‌ها را رمز می‌کنند با هم در کروموزوم باکتریایی جمع هستند. یک راه‌انداز واحد برای این پنج ژن وجود دارد که با هم یک واحد رونویسی را تشکیل می‌دهند. (از فصل ۱۷ به یاد بیاورید که راه‌انداز منطقه‌ای است که RNA پلی‌مراز می‌تواند به DNA متصل شود و رونویسی را شروع کند). رونویسی منجر به ساخت یک مولکول RNA پیک طولیل می‌شود که پنج پلی‌پپتید سازنده آنزیم‌های مسیر تریپتوفان را رمز می‌کند. سلول می‌تواند این RNA پیک واحد را به پنج پلی‌پپتید جداگانه ترجمه کند زیرا RNA پیک با کدون‌های آغاز و پایان نشانه‌گذاری شده است که توالی رمزکننده هر پلی‌پپتید را نشان می‌دهند.

مزیت ویژه گروه‌بندی ژن‌های مربوط به یک عملکرد مرتبط در یک واحد رونویسی این است که یک کلید روشن - خاموش واحد می‌تواند کل مجموعه ژن‌های مرتبط را کنترل کند. به بیان دیگر، این ژن‌ها تحت «کنترل هماهنگ» هستند، وقتی یک سلول

کوچک خاص (در این مورد، تریپتوفان) که به صورت آلوستریک به یک پروتئین تنظیم کننده وصل می شود، مهار گردد. برعکس، یک اپران القا پذیر^۳ اپرانی است که به طور معمول خاموش است ولی می تواند با وصل شدن یک مولکول کوچک خاص به یک پروتئین تنظیم کننده، تحریک (القا) شود. مثال کلاسیک یک اپران القا پذیر، اپران *lac* است (*lac* برای لاکتوز) که موضوع تحقیقات ژاکوب و مونو بود.

دی ساکارید لاکتوز (قند شیر) در صورتی برای *E. coli* موجود در روده بزرگ انسان قابل دسترس است که میزبان شیر بنوشد. متابولیسم لاکتوز با هیدرولیز شدن دی ساکارید به مونوساکاریدهای سازنده اش یعنی گلوکز و گالاکتوز شروع می شود، واکنشی که به وسیله آنزیم β - گالاکتوزیداز انجام می شود. در سلول *E. coli* ای که در محیط فاقد لاکتوز زندگی می کند، فقط تعداد کمی از این آنزیم وجود دارند، اما اگر لاکتوز به محیط *E. coli* اضافه شود، این تعداد آنزیم در عرض ۱۵ دقیقه، هزار برابر می شود.

ژن آنزیم β - گالاکتوزیداز قسمتی از اپران *lac* است؛ در این اپران، دو ژن دیگر نیز وجود دارند که دو آنزیم دیگر که برای مصرف لاکتوز لازم هستند را رمز می کنند. کل این واحد رونویسی، یک اپراتور و راه انداز دارد. ژن تنظیم کننده *lacI* که در بیرون اپران *lac* قرار گرفته است، یک پروتئین آلوستریک مهار کننده را رمز می کند که می تواند به اپراتور متصل شود و اپران را خاموش کند. این شبیه به تنظیم اپران *trp* به نظر می رسد ولی یک تفاوت عمده با آن دارد. فراموش نکنید که مهار کننده *trp* به خودی خود غیر فعال است و برای متصل شدن به اپراتور به یک کمک مهار کننده یعنی تریپتوفان نیاز دارد. در صورتی که مهار کننده *lac* خود به خود فعال است و می تواند به اپراتور متصل شود و اپران را خاموش کند. در این مورد، یک مولکول کوچک خاص به نام القا کننده^۴، مهار کننده را غیر فعال می کند.

برای اپران *lac*، این مولکول القا کننده، آلولاکتوز می باشد. آلولاکتوز ایزومری از لاکتوز می باشد که از لاکتوز وارد شده به سلول، در مقادیر کم ساخته می شود. در غیاب لاکتوز (و بنابراین آلولاکتوز)، مهار کننده *lac* در حالت فعال خود باقی می ماند و ژن های اپران *lac* خاموش می شوند (شکل ۴a - ۱۸). اگر لاکتوز به محیط اطراف سلول اضافه شود، آلولاکتوز به مهار کننده *lac* وصل می شود و شکل آن را تغییر می دهد. بنابراین توانایی مهار کننده برای متصل شدن به اپراتور از بین می رود. بدون اتصال مهار کننده، اپران *lac* برای تولید آنزیم های مصرف کننده لاکتوز به RNA پیک رونویسی می شود (شکل ۴b - ۱۸).

رونویسی کند، اپران می تواند توسط پروتئینی به نام مهار کننده *trp* خاموش شود. مهار کننده به اپراتور متصل می شود و از اتصال RNA پلی مراز به راه انداز و بنابراین از رونویسی ژن ها جلوگیری می کند. هر پروتئین مهار کننده برای اپراتور یک اپران ویژه، اختصاصی است. برای مثال، مهار کننده ای که اپران *trp* را با متصل شدن به اپراتور آن، خاموش می کند هیچ اثری روی اپران های دیگر ژنوم *E. coli* ندارد.

مهار کننده *trp* محصول یک ژن تنظیم کننده به نام *trpR* است که در محل دوری نسبت به اپرانی که کنترل می کند، قرار گرفته است و راه انداز خاص خودش را دارد. ژن های تنظیم کننده به طور مستمر، هر چند به مقدار کم، بیان می شوند و همیشه مقدار کمی از مولکول های مهار کننده *trp* در سلول های *E. coli* وجود دارند. ولی چرا اپران *trp* به طور دائمی خاموش نمی شود؟ نخست اینکه، اتصال مهار کننده ها به اپراتورها برگشت پذیر است. اپراتور بین دو حالت نوسان می کند: یکی به صورت متصل به مهار کننده و دیگری به صورت متصل نشده به مهار کننده. مدت زمان نسبی هر مرحله به تعداد مهار کننده های فعال موجود در محیط بستگی دارد. دوم اینکه، مهار کننده *trp*، مانند بیشتر پروتئین های تنظیم کننده، یک پروتئین آلوستریک است که دو شکل فعال و غیر فعال دارد (شکل ۲۰ - ۸ را ببینید). مهار کننده *trp* به شکل غیر فعال با قدرت اتصال کم به اپراتور، ساخته می شود. تنها در صورتی که تریپتوفان به مهار کننده *trp* در یک جایگاه آلوستریک متصل شود، پروتئین های مهار کننده به شکل فعال، یعنی شکلی که می تواند به اپراتور وصل شود و اپران را خاموش کند، در می آیند.

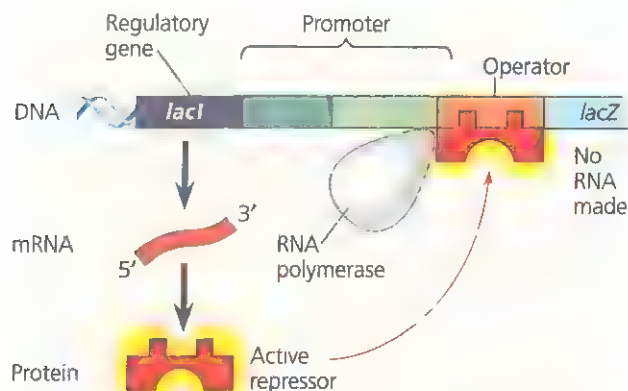
تریپتوفان در این سیستم به عنوان کمک مهار کننده^۱ عمل می کند، یعنی مولکول کوچکی که با پروتئین مهار کننده همکاری می کند تا اپران خاموش شود. وقتی تریپتوفان تجمع می یابد، مولکول های تریپتوفان بیشتری به مولکول های مهار کننده *trp* متصل می شوند، مولکولی که سپس می تواند به اپراتور *trp* متصل شود و تولید آنزیم های مسیر تریپتوفان را خاموش کند. اگر سطح تریپتوفان سلول افت کند، رونویسی ژن های اپران ادامه پیدا می کند. این یک مثال از چگونگی تنظیم بیان ژن است که می تواند به تغییرات محیط داخل و خارج سلول پاسخ دهد.

اپران های قابل سرکوب و القا پذیر: دو روش تنظیم منفی ژن

اپران *trp* یک اپران قابل سرکوب^۲ نامیده می شود، زیرا رونویسی آن به طور معمول روشن است ولی می تواند به وسیله یک مولکول

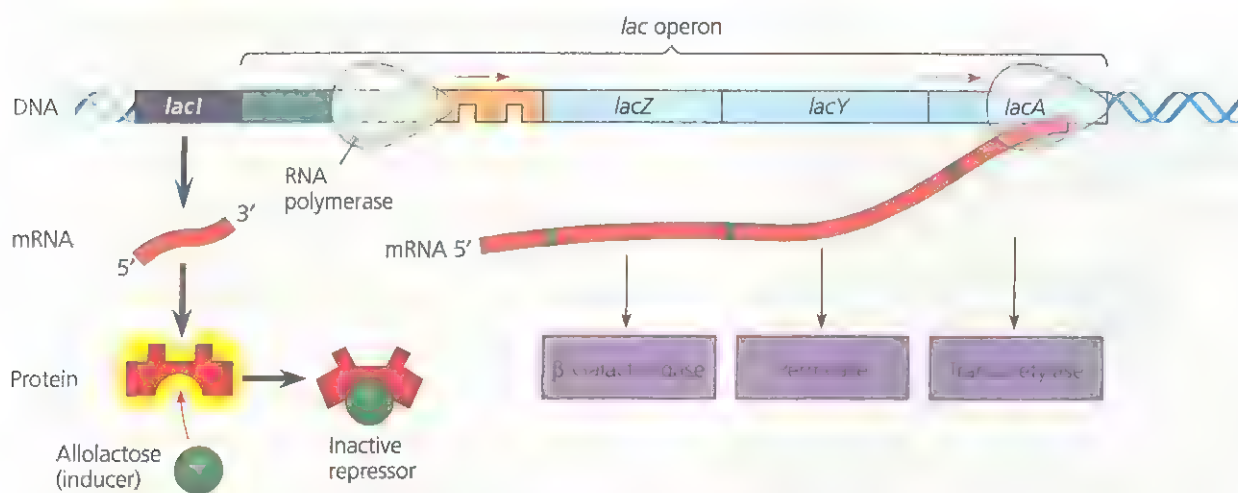
3- Inducible
4- Inducer

1- Corepressor
2- Repressible operon



(a) **Lactose absent, repressor active, operon off.** The *lac* repressor is innately active, and in the absence of lactose it switches off the operon by binding to the operator.

◀ شکل ۴-۱۸ آپران *lac* در *E. coli*: ساخت تنظیم‌شده
آنزیم‌های القاپذیر. *E. coli* از سه آنزیم برای جذب و متابولیسم کردن لاکتوز استفاده می‌کند. ژن‌های این سه آنزیم در آپران *lac* با هم جمع می‌شوند. یکی از ژن‌ها، *lacZ*، آنزیم β -گالاکتوزیداز را رمز می‌کند که مسئول هیدرولیز لاکتوز به گلوکز و گالاکتوز می‌باشد. ژن دوم، *lacY*، پرمیاز را رمز می‌کند، یک پروتئین غشایی که لاکتوز را به داخل سلول انتقال می‌دهد. ژن سوم، *lacA*، آنزیمی به نام ترانس‌استیلاز را رمز می‌کند که عملکرد آن در متابولیسم لاکتوز هنوز مشخص نیست. ژن مهارکننده *lacI* در مکان غیرمعمولی یعنی کنار آپران *lac* قرار گرفته است. عملکرد قسمت سبز تیره در بالادست (سمت چپ) راه‌انداز در شکل ۱۸-۵ نشان داده شده است.



(b) **Lactose present, repressor inactive, operon on.** Allolactose, an isomer of lactose, derepresses the operon by inactivating the repressor. In this way, the enzymes for lactose utilization are induced

وجود دارد، سلول از هدر رفتن انرژی و پیش‌سازها جلوگیری کرده و از آنها برای ساخت پروتئین‌های مورد نیاز استفاده می‌کند. تنظیم آپران‌های *lac* و *trp*، هر دو در مقوله کنترل منفی ژن‌ها قرار می‌گیرد. زیرا آپران‌ها به وسیله فرم فعال پروتئین‌های مهارکننده خاموش می‌شوند. این عمل در مورد آپران *trp* راحت‌تر دیده می‌شود ولی برای آپران *lac* نیز صدق می‌کند. آلولاکتوز با رها کردن آپران *lac* از اثر منفی مهارکننده، تولید آنزیم از ژنوم را به‌طور غیرمستقیم تسهیل می‌کند. تنظیم ژن تنها در صورتی مثبت خوانده می‌شود که پروتئین تنظیم‌کننده به‌طور مستقیم روی ژنوم عمل کند و رونویسی را روشن نماید. بیاید دوباره به مثالی از کنترل مثبت ژن‌ها، در آپران *lac*، نگاه کنیم.

در زمینه تنظیم ژن، آنزیم‌های مسیر لاکتوز، آنزیم‌های القاپذیر خوانده می‌شوند زیرا ساخته شدن آنها به وسیله یک سیگنال شیمیایی (آلولاکتوز در این مورد) القا می‌شود. برعکس، آنزیم‌های مسیر ساخت تربیتوفان، آنزیم‌های قابل سرکوب نامیده می‌شوند. آنزیم‌های قابل سرکوب^۱ معمولاً در مسیرهای آنابولیک عمل می‌کنند که محصولات نهایی را از مواد خام (پیش‌سازها) می‌سازند. سلول با معوق کردن ساخت محصولات آلی و انرژی خود را به موارد دیگر اختصاص دهد. برعکس، آنزیم‌های القاپذیر معمولاً در مسیرهای کاتابولیکی عمل می‌کنند که در آنها یک ماده غذایی به مولکول‌های کوچک‌تر می‌شکند. با ساختن آنزیم‌های مناسب فقط در زمانی که ماده غذایی

تنظیم مثبت ژن

وقتی گلوکز و لاکتوز هر دو در محیط وجود داشته باشند، *E. coli* ترجیحاً از گلوکز استفاده می‌کند. آنزیم‌های مسئول شکستن گلوکز در گلیکولیز (شکل ۹-۹ را ببینید) به‌طور مداوم در سلول وجود دارند. ولی تنها در صورتی که لاکتوز وجود داشته باشد و مقدار گلوکز کم باشد، *E. coli* از لاکتوز به‌عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند و فقط در این صورت است که مقادیر قابل توجه از آنزیم‌های تجزیه‌کننده لاکتوز تولید می‌شوند.

چگونه سلول *E. coli* غلظت گلوکز را حس می‌کند و این اطلاعات را به ژنوم منعکس می‌نماید؟ این عمل دوباره به میانکنش بین یک پروتئین تنظیم‌کننده آلوستریک و یک مولکول آلی کوچک که در این مورد AMP حلقوی (cAMP) می‌باشد بستگی دارد. وقتی مقادیری ناچیز از گلوکز وجود دارد cAMP در سلول تجمع پیدا می‌کند (شکل ۱۱-۱۱ را برای بررسی ساختار cAMP ببینید). پروتئین تنظیم‌کننده که پروتئین فعال‌کننده کاتابولیت (CAP) نامیده می‌شود، یک فعال‌کننده است و با وصل شدن به DNA، رونویسی ژن را تحریک می‌کند. وقتی cAMP به این پروتئین تنظیم‌کننده (CAP) متصل می‌شود، این پروتئین ساختار فعال خود را کسب کرده و به قسمت اختصاصی خود در بالادست راه‌انداز *lac* وصل می‌شود (شکل ۵۸-۱۸). این اتصال، تمایل RNA پلی‌مراز برای وصل شدن به راه‌انداز را افزایش می‌دهد، در صورتی که در نبود این اتصال، حتی در صورتی که مهارکننده‌ای به اپراتور متصل نباشد، این تمایل کم است. اتصال CAP به راه‌انداز به‌طور مستقیم میزان رونویسی را از طریق تسهیل کردن اتصال RNA پلی‌مراز به راه‌انداز افزایش می‌دهد. این مکانیسم، تنظیم مثبت می‌باشد.

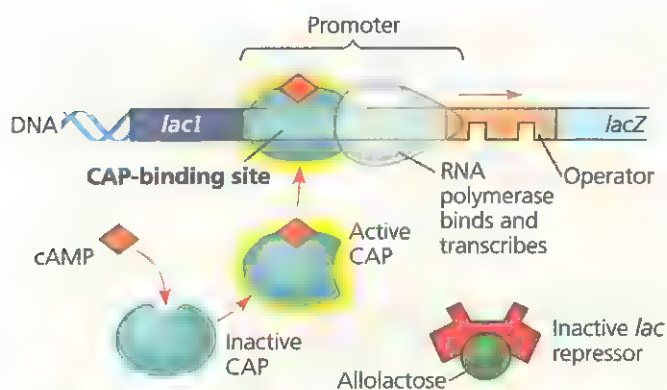
اگر مقدار گلوکز در سلول افزایش پیدا کند، غلظت cAMP کاهش می‌یابد و بنابراین بدون cAMP، CAP از اپران جدا می‌شود. چون CAP غیرفعال است، RNA پلی‌مراز کمتر به راه‌انداز متصل می‌شود و رونویسی از اپران *lac* فقط به مقدار کمی انجام می‌شود (شکل ۵۸-۱۸). بنابراین اپران *lac* تحت کنترل دوگانه قرار دارد. یکی کنترل منفی با مهارکننده *lac* و دیگری کنترل مثبت با CAP. مهارکننده *lac* (با یا بدون اتصال به آلولاکتوز) تعیین می‌کند که رونویسی از اپران *lac* انجام شود یا نه، ولی CAP (با یا بدون اتصال به cAMP) تنها در صورتی که مهارکننده به اپران متصل نباشد، «سرعت» رونویسی را تعیین می‌کند. بنابراین اپران

1- Catabolite activator protein

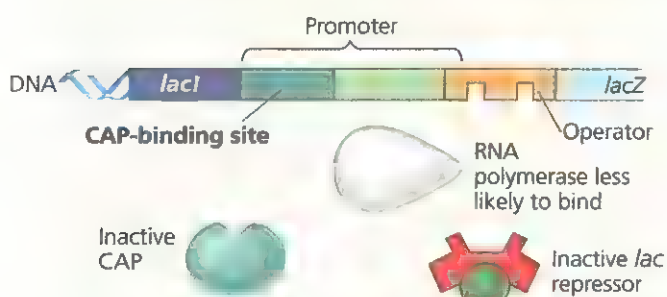
2- Rate

هم یک کلید روشن و خاموش دارد و هم یک کنترل‌کننده سرعت.

علاوه بر اپران *lac*، CAP اپران‌های دیگری را هم که آنزیم‌های مورد استفاده در مسیرهای کاتابولیک را می‌سازند، تنظیم می‌کند. گفته می‌شوند که CAP احتمالاً بیان بیش از ۱۰۰ ژن در *E. coli* را تحت تأثیر قرار می‌دهد. وقتی گلوکز به مقدار زیاد موجود است و CAP غیرفعال می‌باشد، ساخت آنزیم‌هایی که ترکیبات دیگر به جز گلوکز را کاتابولیزه می‌کنند، کاهش می‌یابد. توانایی سلول در کاتابولیزه کردن ترکیبات دیگر مانند لاکتوز در سلولی که از گلوکز محروم شده است، آن را زنده نگه می‌دارد. مقدار ترکیبات موجود در سلول تعیین می‌کند که کدام اپران‌ها روشن باشند. این عمل نتیجه میانکنش بین پروتئین‌های فعال‌کننده و مهارکننده با راه‌انداز ژن‌ها می‌باشد.

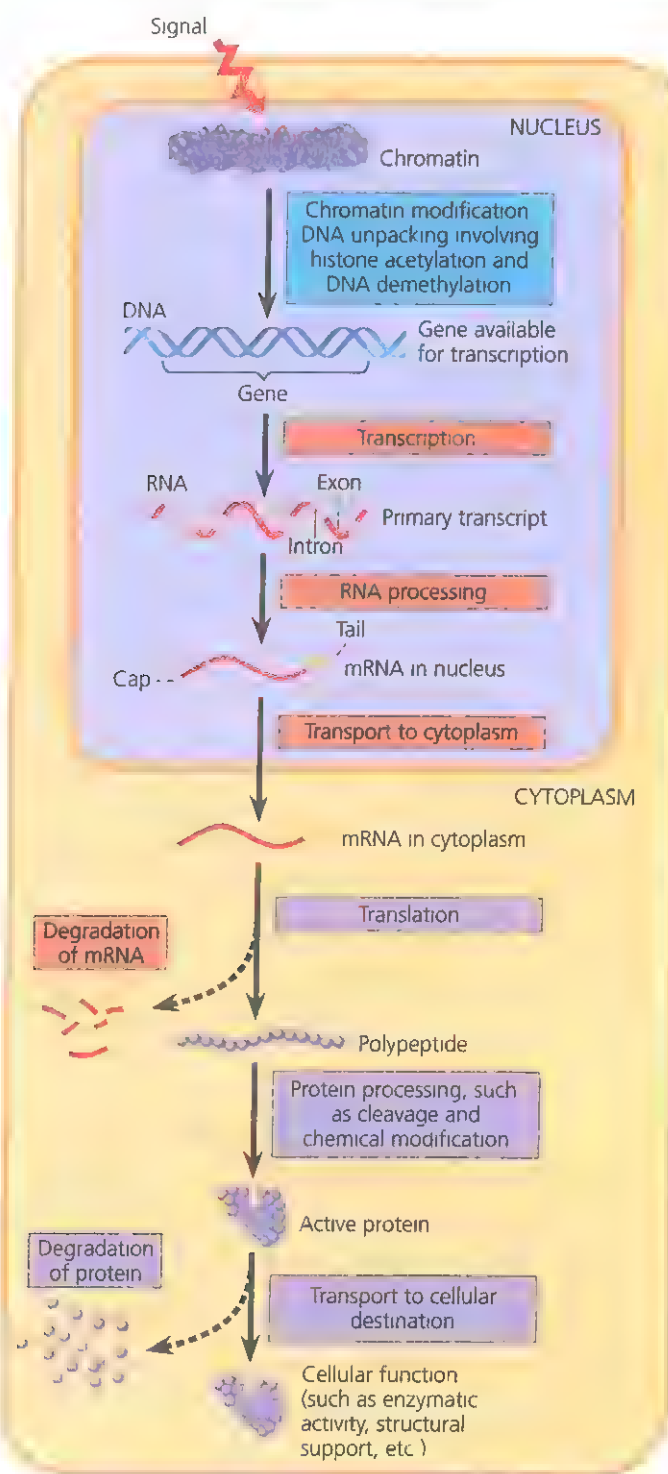


(a) حضور لاکتوز، گلوکز کم، (سطح cAMP بالا): *lac* mRNA بسیاری سنتز می‌شود. اگر گلوکز نادر باشد، سطح بالای cAMP، CAP را فعال می‌کند و اپران *lac* مقادیر زیادی از *lac* mRNA می‌کند که آنزیم‌های مسیر لاکتوز را تولید می‌کند.



(b) حضور لاکتوز، حضور گلوکز (سطح cAMP پایین): *lac* mRNA کمی سنتز می‌شود. در حضور گلوکز، cAMP کم است و CAP قادر به تحریک رونویسی به میزان کافی نیست، حتی اگر بازدارنده‌ای متصل نشده باشد.

◀ شکل ۵-۱۸ کنترل مثبت اپران *lac* به وسیله پروتئین فعال‌کننده کاتابولیت (CAP). RNA پلی‌مراز فقط درحالی تمایل بالا برای راه‌انداز *lac* دارد که CAP به DNA در انتهای بالادست راه‌انداز متصل باشد. CAP فقط در صورتی به DNA متصل می‌شود که در ارتباط با cAMP باشد. غلظت cAMP در سلول با پایین آمدن غلظت گلوکز افزایش می‌یابد. بنابراین اگر گلوکز وجود داشته باشد، حتی اگر لاکتوز هم در دسترس باشد، سلول ترجیح می‌دهد تا گلوکز را کاتابولیزه کند و خیلی کم آنزیم‌های مصرف‌کننده لاکتوز را تولید می‌کند.



پرسش‌های مبحث ۱-۱۸

۱. اتصال کمک‌مهارکننده *trp* و القاکننده *lac* به پروتئین‌های مهارکننده، چگونه عملکرد مهاری و رونویسی را در هر کدام تغییر می‌دهد؟
۲. اتصال RNA پلی‌مراز، مهارکننده‌ها و فعال‌کننده‌ها به اپران *lac* را وقتی که گلوکز و لاکتوز، هر دو، به مقدار جزئی وجود دارند، توضیح دهید. تأثیر آن بر رونویسی چگونه خواهد بود؟
۳. یک جهش خاص در *E. coli*، اپراتور *lac* را به نحوی تغییر می‌دهد که مهارکننده فعال قادر به اتصال با آن نیست. این جهش چگونه تولید β -گالاکتوزیداز را تحت تأثیر قرار می‌دهد؟
برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۱۸-۲ بیان ژن‌های یوکاریوتی در مراحل متعددی قابل

تنظیم است

تمام جانداران، اعم از یوکاریوت و پروکاریوت، باید بیان ژن‌ها را در هر زمان خاص تنظیم کنند. هم موجودات تک‌سلولی و هم سلول‌های موجودات پرسلولی باید دائماً ژن‌هایشان را در پاسخ به تغییرات محیط داخلی و خارجی روشن یا خاموش کنند. تنظیم بیان ژن همچنین در اختصاصی کردن سلول‌ها در موجودات پرسلولی (موجوداتی که از انواع مختلف سلولی و هریک با نقش خاص خود، تشکیل شده‌اند) حائز اهمیت است. هر نوع سلول باید برنامه بیان ژن خاص خود را کسب کند که در آن بعضی ژن‌ها بیان می‌شوند و بقیه بیان نخواهند شد.

بیان ژنی متفاوت

یک سلول معمولی انسان احتمالاً در هر زمان خاص، حدود ۲۰٪ ژن‌هایش را بیان می‌کند. سلول‌های به‌شدت تمایز یافته، مانند سلول‌های عضلانی و عصبی، حتی درصد کمتری از ژن‌هایشان را بیان می‌کنند. تقریباً تمام سلول‌های موجود در یک جاندار، ژنوم یکسانی دارند. (سلول‌های سیستم ایمنی یک استثنا هستند. که در فصل ۴۳ خواهید دید). به هر حال، زیرمجموعه‌ای از ژن‌ها که در هر سلول بیان می‌شود، اختصاصی است و به این سلول‌ها اجازه می‌دهد تا عملکرد خاص خود را انجام دهند. تفاوت بین سلول‌ها به‌علت وجود ژن‌های مختلف نیست بلکه به‌علت بیان ژنی متفاوت در آنها است.

عملکرد هر سلول (چه یک یوکاریوت تک‌سلولی، چه یک نوع سلول خاص از یک جاندار پرسلولی) بستگی به مجموعه ژنی مناسبی دارد که در سلول بیان می‌شوند. عوامل رونویسی ژن‌ها باید ژن مناسب را در زمان مناسب شناسایی کنند، کاری که مانند پیدا

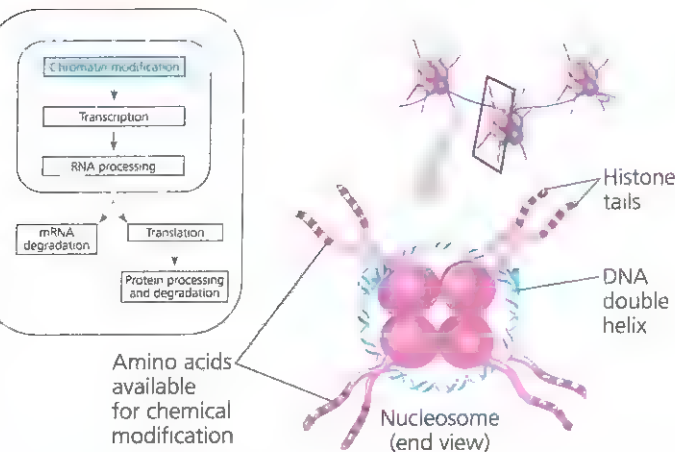
◀ شکل ۶-۱۸ مراحل از بیان ژن که در سلول‌های یوکاریوتی

می‌توانند تنظیم شوند. در این شکل، مستطیل‌های رنگی فرایندهایی را نشان می‌دهند که اغلب تنظیم می‌شوند. هر رنگ، نوع مولکولی را نشان می‌دهد که تحت تأثیر قرار می‌گیرد. (آبی = DNA، نارنجی = RNA، بنفش = پروتئین). غشای هسته که در سلول‌های یوکاریوتی، رونویسی و ترجمه را از هم جدا می‌کند فرصتی برای کنترل بعد از رونویسی به‌صورت پردازش RNA فراهم می‌کند که در پروکاریوت‌ها وجود ندارد. به‌علاوه، یوکاریوت‌ها تنوع زیادی در مکانیسم‌های کنترل خود دارند که می‌توانند قبل از رونویسی و بعد از ترجمه هم انجام شوند. بیان هر ژنی لزوماً توسط تمام این مراحل کنترل نمی‌شود؛ مثلاً همه پلی‌پپتیدها نمی‌شکنند.

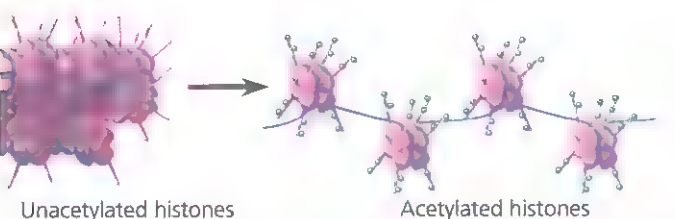
تغییر هیستون‌ها

در مورد اینکه تغییرات شیمیایی روی هیستون‌ها (پروتئین‌هایی که DNA به دور آنها می‌پیچد و به‌صورت نوکلئوزوم‌ها بسته‌بندی می‌شود)، نقشی مستقیم در تنظیم رونویسی دارد، مدارک قطعی وجود دارد. انتهای N هر مولکول هیستون موجود در هر نوکلئوزوم، از نوکلئوزوم بیرون می‌زند (شکل ۷a-۱۸). این دم‌های هیستونی برای آنزیم‌های تغییردهنده مختلف قابل دسترسی‌اند، آنزیم‌هایی که باعث حذف یا اضافه شدن گروه‌های شیمیایی خاص می‌شوند.

در استیلایسون هیستون^۲، گروه‌های استیل (COCH_3) به لیزین موجود در دم‌های هیستونی متصل می‌شوند. دایستیلایسون، برداشت این گروه‌های استیلی است. وقتی لیزین‌ها استیل می‌شوند، بار مثبت آنها خنثی می‌شود و دم‌های هیستونی، دیگر به نوکلئوزوم‌های مجاور متصل نمی‌شوند (شکل ۷b-۱۸).



(۸) دم هیستونی از نوکلئوزوم بیرون زده است. آمینواسیدها در دنباله انتهای N برای تغییرات شیمیایی در دسترس قرار می‌گیرند.



(b) استیلایسون دم‌های هیستونی، باعث باز شدن ساختار کروماتین می‌گردد که موجب رونویسی می‌شود. ناحیه‌ای از کروماتین که نوکلئوزوم‌های آن غیر استیل هستند، ساختار فشرده‌ای را تشکیل می‌دهد (سمت چپ) که DNAی آن رونویسی نمی‌شود. زمانی که نوکلئوزوم‌ها بسیار استیل هستند (سمت راست)، فشردگی کروماتین کمتر شده و DNAی آن در دسترس رونویسی قرار می‌گیرد.

◀ شکل ۷-۱۸ یک مثال ساده از دم‌های هیستونی و اثر استیلایسون هیستون. علاوه بر استیلایسون، هیستون‌ها می‌توانند دچار تغییرات دیگری شوند که به تعیین شکل کروماتین در یک منطقه DNA کمک می‌کنند.

کردن سوزن در انبار کاه است! وقتی بیان ژن به‌طور اشتباه انجام شود، بیماری‌هایی مانند سرطان به‌وجود می‌آیند.

شکل ۶-۱۸ کل مراحل بیان ژن در سلول‌های یوکاریوتی را نشان می‌دهد و مراحل کلیدی در بیان ژن‌های رمزکننده پروتئین را مشخص می‌نماید. هر مرحله‌ای که در شکل ۶-۱۸ نشان داده شده است، یک مکان بالقوه کنترل است که در آن بیان ژن‌ها می‌تواند خاموش، روشن، سریع یا آهسته شود.

تا ۵۰ سال پیش، فهمیدن مکانیسم‌هایی که بیان ژن در یوکاریوت‌ها را کنترل می‌کردند تقریباً غیرقابل دسترس به‌نظر می‌رسید. از آن زمان به بعد، روش‌های تحقیق جدید، مخصوصاً پیشرفت در فن‌آوری DNA (فصل ۲۰ را ببینید)، زیست‌شناسان را قادر به کشف بسیاری از جزئیات تنظیم ژن‌های یوکاریوتی کرده است. در تمام موجودات، یک مرحله معمول برای کنترل بیان ژن، در مرحله رونویسی است. تنظیم در این مرحله اغلب تحت تأثیر پیام‌های خارج سلولی مانند هورمون‌ها یا مولکول‌های پیام‌رسان دیگر قرار می‌گیرد. به همین دلیل، واژه بیان ژن در باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها، هر دو، رونویسی را تداعی می‌کند. در صورتی که این موضوع بیشتر در باکتری‌ها صدق می‌کند و ساختار و عملکرد پیچیده‌تر سلول‌های یوکاریوتی باعث می‌شود تا تنظیم بیان ژن بتواند در چندین مرحله اضافی هم انجام شود (شکل ۶-۱۸ را ببینید). در ادامه این مباحث، بعضی از نقاط کنترل مهم بیان ژن یوکاریوتی را با دقت بیشتر بررسی می‌کنیم.

تنظیم ساختار کروماتین

به‌یاد بیاورید که DNA سلول‌های یوکاریوتی همراه با پروتئین‌ها در یک ساختار پیچیده به‌نام کروماتین بسته‌بندی می‌شود که واحد پایه آن نوکلئوزوم می‌باشد (شکل ۲۲-۱۶ را ببینید). ساختار کروماتین، نه تنها DNA سلول را به حدی فشرده می‌کند که در هسته سلول جا بگیرد، بلکه به روش‌های مختلفی به تنظیم بیان ژن کمک می‌کند. محل راه‌انداز ژن، نسبت به نوکلئوزوم و محل‌هایی که DNA به دایست کروموزوم یا لامینای هسته‌ای می‌چسبد، می‌تواند رونویسی شدن ژن را تحت تأثیر قرار دهد. به‌علاوه، ژن‌های موجود در هتروکروماتین که به شدت فشرده است معمولاً بیان نمی‌شوند. اخیراً همان‌طور که در تعداد زیادی از تحقیقات نشان داده شده است، انجام برخی تغییرات شیمیایی ویژه در هیستون‌ها و DNA می‌تواند هم ساختار کروماتین و هم بیان ژن‌ها را تحت تأثیر قرار دهد. در اینجا ما تأثیر این موارد را که با آنزیم‌های خاص انجام می‌شوند، بررسی می‌کنیم.

حداقل در بعضی گونه‌ها، متیلاسیون DNA، برای غیرفعال‌سازی طولانی‌مدت بعضی ژن‌ها و بنابراین تمایز سلولی طبیعی در جنین، ضروری است. برای مثال، تحقیقات نشان داده‌اند که متیلاسیون معیوب DNA که به علت فقدان آنزیم‌های مسئول متیلاسیون اتفاق می‌افتد، باعث تکوین غیرطبیعی جنین در گونه‌های مختلف مثل موش‌ها و گیاه *آرابیدوپسیس*^۲ می‌شود. وقتی یک ژن متیله می‌شود، معمولاً در طول تقسیم سلولی هم به همان شکل باقی می‌ماند. وقتی یک رشته DNA متیله باشد، آنزیم‌های متیلاسیون بعد از هر دور همانندسازی DNA، رشته دختر را هم متیله می‌کنند. بنابراین الگوهای متیلاسیون منتقل می‌شوند و سلول‌های سازنده بافت‌های تخصصی، چیزی را که در طول تکوین جنینی اتفاق افتاده است را حفظ می‌کنند. به علاوه، الگوی متیلاسیون که به این شکل حفظ می‌شود، مسئول نقش‌پذیری ژنومی^۳ در پستانداران هم هست. زیرا متیلاسیون در ابتدای روند تکوین، به‌طور دائمی تنظیم می‌کند که ال‌های مادری یا پدری یک ژن خاص بیان شوند (فصل ۱۷-۱۵ را ببینید).

توارث اپی‌ژنتیک^۴

تغییرات کروماتین که تا الآن راجع به آن صحبت کردیم باعث تغییر در توالی DNA نمی‌شوند ولی با این حال به نسل‌های بعدی سلول‌ها انتقال می‌یابند. توارث صفاتی که از طریق مکانیسم‌هایی منتقل می‌شوند که مستقیماً در ارتباط با توالی نوکلئوتیدی نیستند، «توارث اپی‌ژنتیک» نامیده می‌شود. برعکس جهش‌هایی که روی DNA انجام می‌شوند و دائمی هستند، تغییرات روی کروماتین از طریق فرایندهایی که تا به حال کاملاً مشخص نشده‌اند، می‌توانند برگشت‌پذیر باشند. سیستم‌های مولکولی که باعث تغییرات کروماتین می‌شوند به‌صورت تنظیم‌شده با هم در تعاملند. برای مثال در دروزوفیلا مطالعات نشان داده‌اند که یک آنزیم تغییردهنده هیستونی خاص، یک آنزیم متیلاسیون DNA را در یک منطقه به کار می‌گیرد و این دو آنزیم با هم در غیرفعال‌سازی دسته‌ای از ژن‌های خاص همکاری می‌کنند. به علاوه، محققان پروتئین‌هایی را کشف کرده‌اند که به DNA متیله‌شده متصل می‌شوند و آنزیم‌های داستیلاسیون هیستون‌ها را به کار می‌گیرند. بنابراین یک مکانیسم دوگانه، شامل متیلاسیون DNA و داستیلاسیون هیستون باعث مهار رونویسی می‌شود.

به یاد بیاورید که این اتصالات باعث تاخوردن کروماتین به یک شکل فشرده‌تر می‌شود بنابراین، اگر این اتصالات انجام نشود، کروماتین یک ساختار بازتر پیدا می‌کند. در نتیجه، پروتئین‌های دخیل در رونویسی راحت‌تر به ژن‌هایی که در مناطق استیله قرار دارند دسترسی پیدا می‌کنند. محققان نشان داده‌اند که آنزیم‌هایی که مسئول استیلاسیون یا داستیلاسیون هستند، در ارتباط با عوامل رونویسی می‌باشند که به راه‌اندازها وصل می‌شوند (شکل ۸-۱۷ را ببینید). این مشاهدات نشان می‌دهند که آنزیم‌های استیلاسیون، شروع رونویسی را تسهیل می‌کنند و این کار را نه تنها از طریق بازآرایی ساختار کروماتین بلکه با متصل شدن به ماشین رونویسی و بنابراین «به کار گرفتن» آنها، انجام می‌دهند.

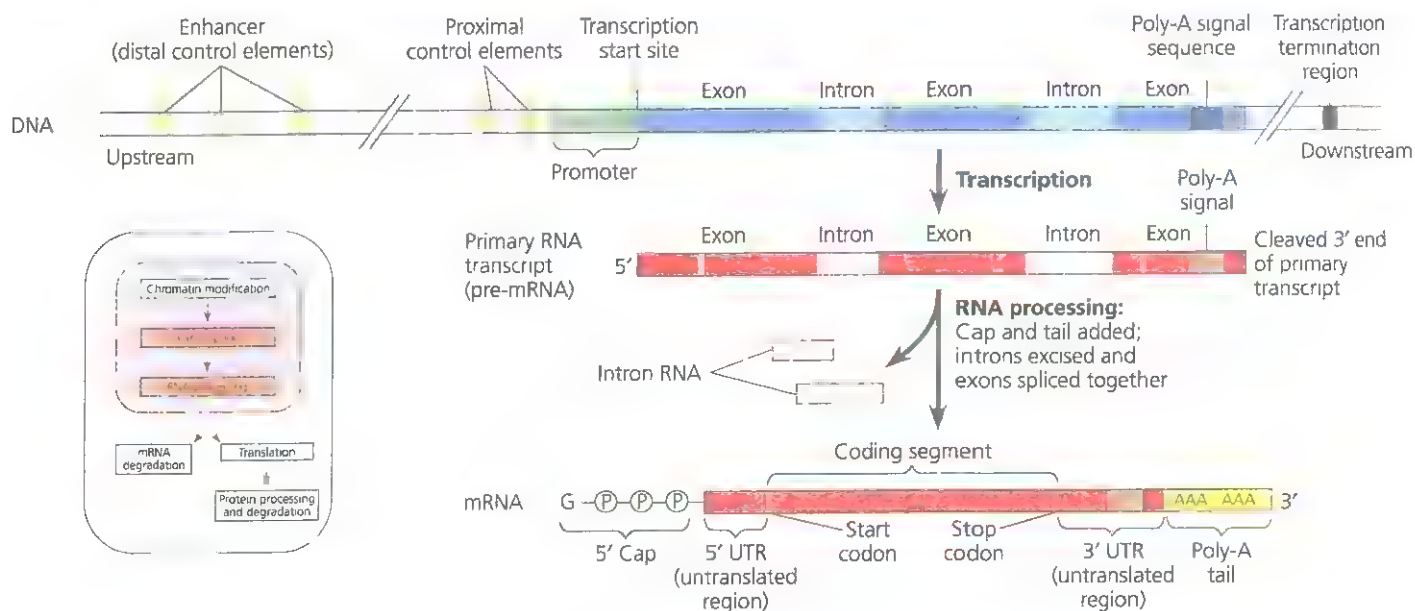
گروه‌های شیمیایی متعدد دیگری می‌توانند به‌صورت برگشت‌پذیر به آمینواسیدهای دم‌های هیستونی متصل شوند - برای مثال، گروه‌های متیل و فسفات. اضافه شدن گروه‌های متیل (CH_3 -) به دم‌های هیستونی (متیلاسیون) باعث بیشتر شدن فشردگی کروماتین می‌شود. اضافه شدن گروه‌های فسفات به یک آمینواسید (فسفریلاسیون) که در کنار یک آمینواسید متیله‌شده قرار دارد، اثری متضاد ایجاد می‌کند. کشفیات اخیر در مورد این تغییرات و بسیاری تغییرات دیگر که روی دم‌های هیستونی انجام می‌شوند و باعث تغییر ساختار کروماتین و بیان ژن می‌گردند، فرضیه رمز هیستونی^۱ را مطرح کرده است. این فرضیه مطرح می‌کند که ترکیب خاصی از تغییرات روی هیستون‌ها، نه حالتی که فقط استیلاسیون انجام شود، ساختار کروماتین و از آنجا رونویسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

متیلاسیون DNA

در حالی که بعضی آنزیم‌ها دم‌های پروتئین‌های هیستونی را متیله می‌کنند، انواع مختلفی از آنزیم‌ها باعث متیلاسیون بازهای خاصی در خود DNA می‌شوند. در حقیقت، DNA بیشتر گیاهان، جانوران و قارچ‌ها بازهای متیله دارد که اکثراً از نوع سیتوزین هستند. DNA غیرفعال، مانند کروموزوم X غیرفعال پستانداران (شکل ۸-۱۵ را ببینید)، عموماً نسبت به DNA فعالی که رونویسی می‌شود، بیشتر متیله شده است، با این وجود استثناهایی هم وجود دارند. مقایسه ژن‌های مشابه در بافت‌های مختلف نشان می‌دهد که این ژن‌ها در بافت‌هایی که در آنها بیان نمی‌شوند، بیشتر متیله هستند. برداشت گروه‌های متیله می‌تواند برخی از این ژن‌ها را فعال کند.

2- *Arabidopsis*
3- Genomic imprinting
4- Epigenetic inheritance

1- Histone code hypothesis



◀ شکل ۸-۱۸ یک ژن یوکاریوتی و رونوشت

آن، هر ژن یوکاریوتی یک راه‌انداز دارد، توالی‌ای که RNA پلی‌ماز به آن متصل می‌شود و با شروع رونویسی به فرودست حرکت می‌کند. تعدادی مناطق کنترلی (طالایی) در تنظیم شروع رونویسی دخیلند. این‌ها توالی‌هایی از DNA هستند که در نزدیک یا دور از راه‌انداز قرار می‌گیرند. مناطق کنترل دور دست می‌توانند با هم افزاینده‌ها را تشکیل دهند که در

این شکل یکی از آنها نشان داده شده است. یک علامت پلی‌آدنیلایسون (Poly-A) که در آخرین اگزون وجود دارد به توالی از RNA رونویسی می‌شود که نشان می‌دهد RNA باید در این مکان شکسته شود و دم Poly-A اضافه گردد. رونویسی ممکن است قبل از خاتمه، با رونویسی صدها نوکلئوتید بعد از سیگنال Poly-A ادامه پیدا کند، پردازش رونوشت RNA اولیه به یک mRNA عملکردی

ساختار یک ژن یوکاریوتی معمولی

یک ژن یوکاریوتی و قطعاتی از DNA که آن را کنترل می‌کنند، در شکل ۸-۱۸ نشان داده شده، که چیزهایی را که در فصل ۱۷ در مورد ژن‌های یوکاریوتی آموخته‌اید، بسط می‌دهد. به یاد آورید که دسته‌ای از پروتئین‌ها به نام «کمپلکس شروع رونویسی»^۱ روی توالی راه‌انداز واقع در انتهای بالادست ژن، تشکیل می‌شوند. سپس یکی از این پروتئین‌ها، یعنی RNA پلی‌ماز II، اقدام به رونویسی از ژن می‌کند و یک رونوشت اولیه (pre-mRNA) اولیه می‌سازد. پردازش RNA شامل اضافه کردن کلاهک ۵' و دم پلی A و پیرایش اینترون‌ها، برای ایجاد یک RNA پیک بالغ است. بیشتر ژن‌های یوکاریوتی دارای چندین قطعه کنترلی هستند، یعنی قطعاتی از DNA که از طریق متصل شدن به پروتئین‌های خاص باعث تنظیم رونویسی می‌شوند. این قطعات کنترلی و پروتئین‌هایی که به آنها متصل می‌شوند برای تنظیم دقیق بیان ژن در سلول‌های مختلف اساسی هستند.

محققان در حال گردآوری شواهد بیشتری برای اهمیت اطلاعات اپی‌ژنتیک در مقوله تنظیم بیان ژن هستند. تنوع اپی‌ژنتیک به توضیح مواردی همچون به ارث رسیدن یک بیماری ژنتیکی مثل اسکیزوفرنی به یکی از دوقلوهای همسان و سالم ماندن دیگری کمک می‌کند. تغییر در الگوهای طبیعی متیلاسیون DNA در مکان‌هایی که باعث تغییر بیان ژن می‌شوند، در بعضی از سرطان‌ها دیده شده است. در آخر، آنزیم‌هایی که ساختار کروماتین را تغییر می‌دهند بخش‌های جدایی‌ناپذیر ماشین سلول‌های یوکاریوتی برای تنظیم رونویسی هستند.

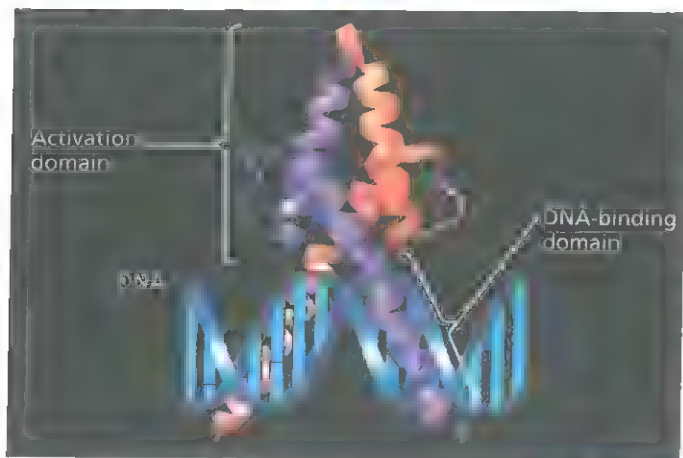
تنظیم شروع رونویسی

آنزیم‌های تغییردهنده کروماتین، یک کنترل اولیه بر بیان ژن اعمال می‌کنند زیرا باعث می‌شوند یک منطقه از DNA بتواند بیشتر یا کمتر به ماشین رونویسی متصل شود. وقتی کروماتین یک ژن به‌طور مطلوب برای بیان شدن تغییر یافت، مرحله بعدی تنظیم بیان ژن، شروع رونویسی است. همانند باکتری‌ها، در یوکاریوت‌ها هم شروع رونویسی شامل عملکرد پروتئین‌هایی است که به DNA متصل می‌شوند و اتصال RNA پلی‌ماز به آن را تسهیل یا مهار می‌کنند. ولی این فرایند در یوکاریوت‌ها پیچیده‌تر است. قبل از بررسی چگونگی کنترل رونویسی یوکاریوت‌ها بیاپید ساختار یک ژن یوکاریوتی معمول و رونویسی آن را مرور کنیم.

نقش عوامل رونویسی

داده شده است. محققان دو قطعه ساختمانی مشترک را در تعداد زیادی از این فعال کننده‌ها تشخیص داده‌اند: یک دنباله متصل‌شونده به DNA - قسمتی از ساختار سه‌بعدی پروتئین که به DNA متصل می‌شود - و یک یا چند دنباله فعال‌کننده. زمین‌های فعال‌کننده، به پروتئین‌های تنظیم‌کننده دیگر یا اجزای ماشین رونویسی متصل شده و باعث تسهیل میانکنش‌های پروتئین - پروتئین می‌شوند که در آخر منجر به رونویسی یک ژن خاص می‌شود.

شکل ۱۰-۱۸ نشان می‌دهد که چگونه متصل شدن فعال‌کننده‌ها به یک افزایشنده که در محل دوردستی نسبت به راه‌انداز قرار گرفته است، می‌تواند رونویسی را تحت تأثیر قرار دهد. به نظر می‌رسد، خم شدن DNA از طریق پروتئین‌ها باعث می‌شود تا فعال‌کننده‌های متصل به DNA، در تماس با گروهی از پروتئین‌ها به نام «پروتئین‌های میانجی»^۵ قرار بگیرند. این پروتئین‌ها (پروتئین‌های میانجی)، با پروتئین‌های راه‌انداز میانکنش می‌دهند. این میانکنش‌های پروتئین - پروتئین چندگانه باعث می‌شود تا کمپلکس شروع رونویسی تشکیل شده و روی راه‌انداز جای بگیرد. یک مطالعه که از این مدل حمایت می‌کند نشان می‌دهد که پروتئین‌هایی که ژن گلوبین موش را کنترل می‌کنند، هم با راه‌انداز ژن و هم با افزایشنده‌ای که ۵۰,۰۰۰ نوکلئوتید در بالادست ژن قرار گرفته است، در تماسند. واضح است که این دو منطقه از DNA باید به شکل کاملاً اختصاصی کنار هم قرار بگیرند تا این اتصال برقرار شود.



شکل ۹-۱۸ ساختار MyoD، فاکتور رونویسی ویژه‌ای که به عنوان

یک فعال‌کننده عمل می‌کند. پروتئین MyoD از دو زیر واحد (ارغوانی و عنابی) تشکیل شده است که دارای مارپیچ‌های آلفای بسیاری است. هر زیر واحد دارای یک دنباله‌ای اتصال به DNA و یک دنباله فعال‌سازی (برای زیر واحد ارغوانی با پرانتز نشان داده شده است) است. دنباله فعال‌سازی دارای جایگاه‌های اتصالی برای سایر زیر واحدها و سایر پروتئین‌ها است. MyoD در تکوین ماهیچه جنین در مهره‌داران نقش دارد و در میچث ۴-۱۸ بیشتر شرح داده خواهد شد.

برای شروع رونویسی، RNA پلی‌مراز یوکاریوتی به پروتئین‌هایی به نام عوامل رونویسی نیاز دارد. بعضی از عوامل رونویسی مانند آنهایی که در شکل ۸-۱۷ نشان داده شده‌اند، برای رونویسی تمام ژن‌های رمزکننده پروتئین، ضروری هستند. بنابراین، آنها اغلب عوامل رونویسی عمومی نامیده می‌شوند. فقط تعداد کمی از عوامل رونویسی عمومی به‌طور مستقل به یک توالی DNA مانند جعبه TATA در راه‌انداز وصل می‌شوند. درحالی‌که بقیه اساساً به پروتئین‌های دیگر و RNA پلی‌مراز II متصل می‌شوند. میانکنش پروتئین‌ها برای شروع رونویسی در یوکاریوت‌ها ضروری است. تنها در صورتی که کمپلکس شروع رونویسی به‌طور کامل تشکیل شود، پلی‌مراز قادر است تا در طول رشته الگوی DNA حرکت کند و یک رشته مکمل RNA بسازد.

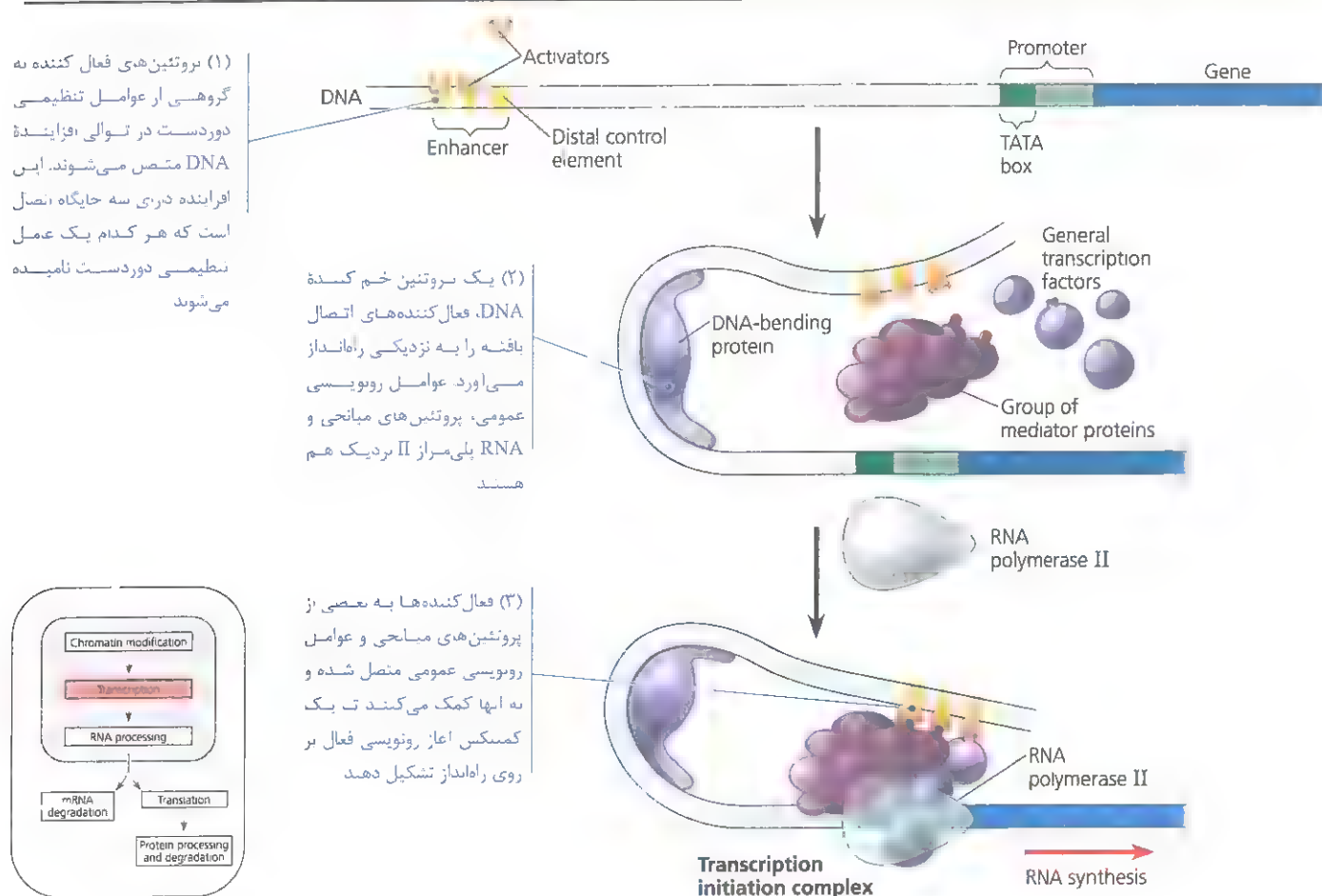
میانکنش عوامل رونویسی عمومی و RNA پلی‌مراز II با راه‌انداز، معمولاً منجر به تولید مقادیر کمی از رونوشت‌های RNA می‌شود. در سلول‌های یوکاریوتی، سطوح بالای رونویسی از ژن‌های خاص، در زمان و مکان مناسب، وابسته به میانکنش اجزای کنترلی با یک دسته دیگر از پروتئین‌هاست که «عوامل رونویسی اختصاصی»^۱ نامیده می‌شوند.

افزاینده‌ها و عوامل رونویسی اختصاصی

همان‌طور که در شکل ۸-۱۸ می‌بینید، بعضی از عناصر تنظیمی که «عوامل تنظیمی نزدیک»^۲ نامیده می‌شوند، نزدیک به راه‌انداز قرار دارند. (با اینکه بعضی از زیست‌شناسان این قطعات را جزئی از راه‌انداز به حساب می‌آورند، ما آنها را جداگانه در نظر می‌گیریم.) «عوامل تنظیمی دوردست»^۳ که «افزاینده»^۴ نامیده می‌شوند، ممکن است هزاران نوکلئوتید در بالادست یا پایین‌دست یک ژن یا حتی درون یک اینترون قرار بگیرند. هر ژن خاص ممکن است افزایشنده‌های متعددی داشته باشد که در زمان‌های مختلف یا در سلول‌ها و جایگاه‌های مختلفی از یک موجود فعال باشند. ولی هر افزایشنده فقط با همان ژن، و نه ژن دیگری، در ارتباط است.

در یوکاریوت‌ها، سرعت بیان ژن می‌تواند از طریق متصل شدن پروتئین‌های فعال‌کننده یا مهارکننده به عوامل تنظیمی افزایشنده، به شدت افزایش یا کاهش پیدا کند. صدها فعال‌کننده رونویسی در یوکاریوت‌ها کشف شده‌اند، ساختار یکی از آنها در شکل ۹-۱۸ نشان

- 1- Specific transcription factors
- 2- Proximal control elements
- 3- Distal control elements
- 4- Enhancers



شکل ۱۰-۱۸ یک مدل برای عملکرد

افزاینده‌ها و فعال کننده‌های رونویسی، خم شدن DNA به وسیله یک پروتئین به افزاینده‌ها امکان می‌دهد تا روی راه‌اندازی که صدها یا حتی هزاران نوکلئوتید دورتر است اثر کنند. فاکتورهای رونویسی اختصاصی به نام فعال کننده‌ها

به توالی DNA افزاینده و سپس به گروهی از پروتئین‌های میابچی متصل می‌شوند. این پروتئین‌ها نیز به فاکتورهای رونویسی عمومی متصل می‌شوند و کمپلکس شروع رونویسی شکل می‌گیرد. این میانکنش‌های پروتئین - پروتئین باعث می‌شوند تا کمپلکس به درستی روی راه‌انداز قرار بگیرد و

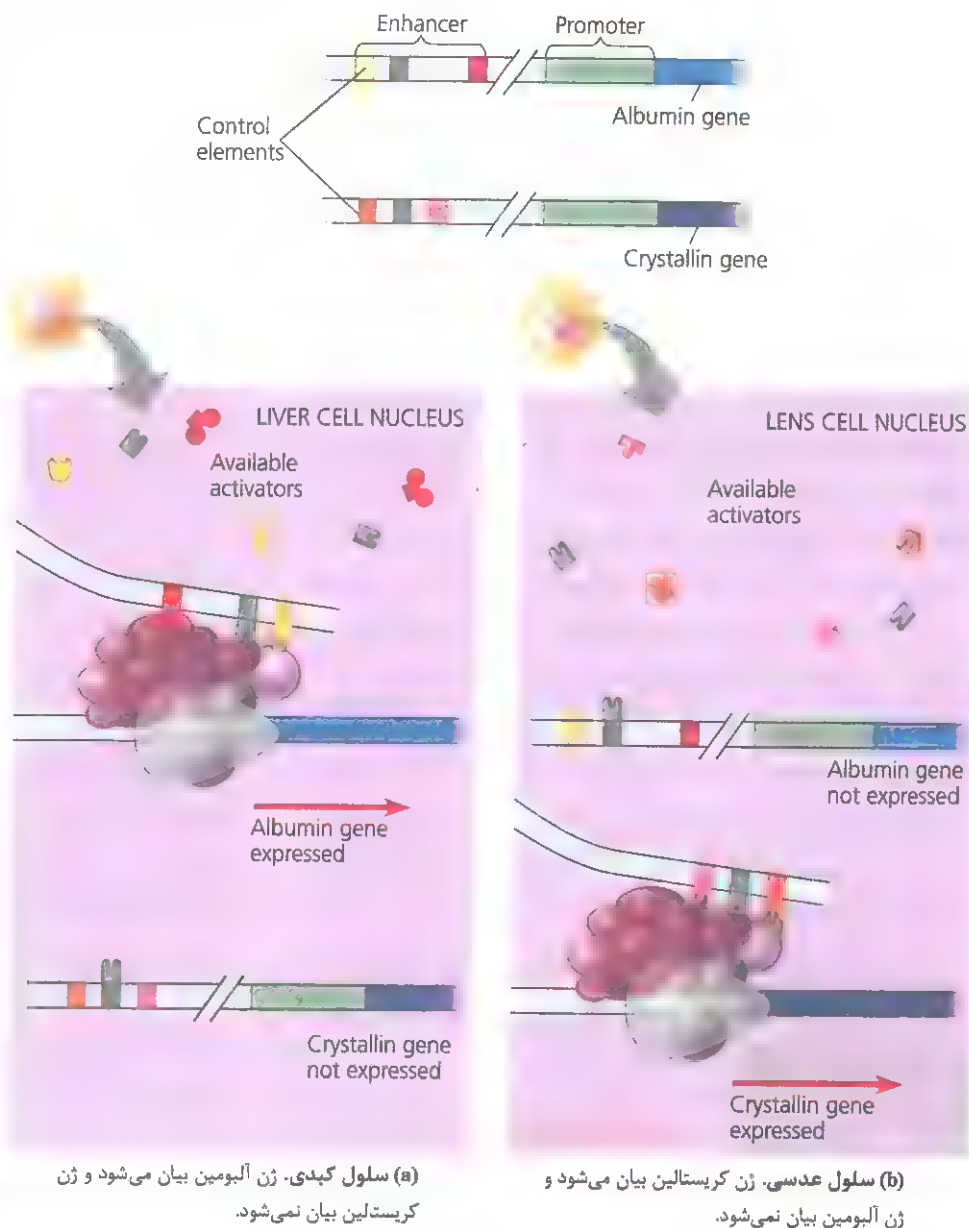
ساخت RNA شروع شود. در اینجا فقط یک افزاینده (با سه قطعه کنترلی نارنجی) نشان داده شده است. ولی یک ژن ممکن است افزاینده‌های متعددی داشته باشد که در زمان‌های مختلف یا در انواع سلولی مختلف عمل کنند.

عوامل رونویسی اختصاصی که به عنوان مهارکننده عمل می‌کنند می‌توانند بیان ژن را از راه‌های مختلفی سرکوب کنند. بعضی از مهارکننده‌ها به طور مستقیم به قطعات کنترلی DNA متصل می‌شوند (در افزاینده‌ها یا مکان‌های دیگر) و از اتصال فعال کننده‌ها جلوگیری به عمل می‌آورند. همچنین در بعضی از موارد، حتی اگر فعال کننده‌ها متصل باشند، رونویسی را خاموش می‌کنند. مهارکننده‌های دیگر اتصال فعال کننده‌ها به پروتئین‌هایی که مسئول اتصال این فعال کننده‌ها به DNA هستند را مهار می‌کنند. علاوه بر تأثیر مستقیم بر روی رونویسی، بعضی از فعال کننده‌ها و مهارکننده‌ها به طو غیر مستقیم از طریق تأثیر بر روی ساختار کروماتین، عمل می‌کنند. مطالعاتی که روی مخمرها و سلول‌های

پستانداران انجام شده‌اند نشان می‌دهند که بعضی از فعال کننده‌ها از طریق به کارگیری پروتئین‌هایی که هیستون‌های کنار راه‌اندازهای ژن‌های خاصی را استیله می‌کنند، باعث انجام رونویسی می‌شوند (شکل ۷-۱۸ را ببینید). به همین شیوه، بعضی از مهارکننده‌ها باعث به کارگیری پروتئین‌های داستیله کننده هیستون می‌شوند و رونویسی را کاهش می‌دهند، پدیده‌ای که «خاموش سازی» نامیده می‌شود. در حقیقت به نظر می‌رسد که به کارگیری پروتئین‌های تعدیل کننده کروماتین شایع ترین مکانیسم مهارتی در یوکاریوت‌ها باشد.

تنظیم ترکیبی فعال سازی ژن

در یوکاریوت‌ها، کنترل دقیق رونویسی عمدتاً به اتصال فعال‌کننده‌ها به بخش‌های تنظیمی DNA بستگی دارد. با در نظر گرفتن تعداد زیاد ژن‌هایی که در یک سلول معمولی جانوری یا گیاهی باید تنظیم شوند، تعداد توالی‌های نوکلئوتیدی که در مناطق تنظیمی قرار دارند، بسیار کم است. چیزی در حدود یک دو جین توالی نوکلئوتیدی در بخش‌های تنظیمی ژن‌های مختلف، ظاهر می‌شوند. به طور میانگین، هر افزاینده از حدود ده بخش تنظیمی تشکیل شده است که هر یک فقط می‌توانند به یک یا دو عامل اختصاصی رونویسی متصل شوند. وجود «ترکیبی»^۱ خاص از بخش‌های تنظیمی در یک افزاینده مربوط به یک ژن، نسبت به وجود یک بخش تنظیمی منفرد، اهمیت بیشتری در تنظیم رونویسی ژن دارد. با وجود اینکه فقط یکی دو جین توالی‌های بخش تنظیمی وجود دارد، تعداد بسیار زیادی از ترکیب‌ها بین این بخش‌ها امکان‌پذیر است. یک ترکیب خاص از بخش‌های تنظیمی تنها در صورتی قادر است رونویسی را فعال کند که پروتئین‌های فعال‌کننده مناسب وجود داشته باشند، چیزی که ممکن است در یک زمان معین در طول تکوین و در یک نوع سلول خاص اتفاق بیافتد. شکل ۱۱-۱۸ نشان می‌دهد که چگونه ترکیب مختلف تعداد کمی بخش تنظیمی، باعث تنظیم اختصاصی رونویسی در دو نوع سلول می‌شود.



(a) سلول کبدی. ژن آلبومین بیان می‌شود و ژن کریستالین بیان نمی‌شود.

(b) سلول عدسی. ژن کریستالین بیان می‌شود و ژن آلبومین بیان نمی‌شود.

◀ **شکل ۱۱-۱۸ رونویسی اختصاصی برای هر نوع سلول.** هر دو نوع سلول کبدی و عدسی (چشم)، ژن‌های ساخت آلبومین و کریستالین را دارند ولی فقط سلول‌های کبدی آلبومین می‌سازند و فقط سلول‌های عدسی کریستالین تولید می‌کنند. عوامل رونویسی اختصاصی که در یک سلول تولید می‌شوند تعیین می‌کنند که چه ژن‌هایی بیان شوند. در این مثال، ژن‌های آلبومین و کریستالین در بالا نشان داده شده‌اند و هر یک دارای یک افزاینده با سه بخش تنظیمی متفاوت هستند. با این‌که افزاینده‌های این دو ژن، یک بخش تنظیمی مشترک (خاکستری) دارند، هر افزاینده یک ترکیب از بخش‌های تنظیمی منحصربه‌فرد دارد. تمام فعال‌کننده‌های مورد نیاز برای بیان سطح بالای ژن آلبومین فقط در سلول‌های کبدی (a) وجود دارند، درحالی‌که فعال‌کننده‌های مورد نیاز برای ژن کریستالین فقط در سلول‌های عدسی (b) ظاهر می‌شوند. برای ساده کردن مطلب، ما فقط نقش فعال‌کننده‌ها را در این شکل نشان داده‌ایم ولی بودن یا نبودن مهارکننده‌ها هم رونویسی را در هر نوع سلول حاص تغییر می‌دهد.

افزاینده ژن آلبومین را در هر سلول توصیف کنید. توالی نوکلئوتیدی این افزاینده در سلول کبدی و

سلول عدسی چه تفاوتی با هم دارند؟

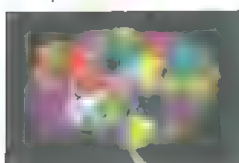
می‌شوند. سیستم‌هایی که مسئول تنظیم هماهنگ ژن‌ها هستند احتمالاً در اوایل تاریخ تکامل به‌وجود آمده‌اند و با همانندسازی و توزیع بخش‌های تنظیمی در ژنوم، تکامل پیدا کرده‌اند.

معماری هسته‌ای و بیان ژن

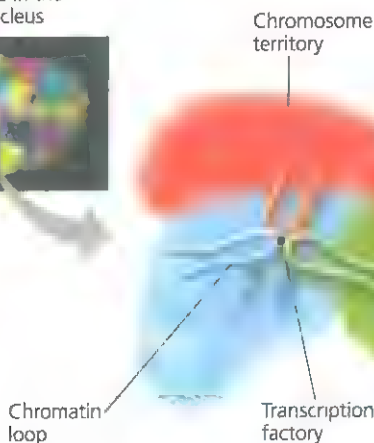
در شکل ۲۳-۱۶ دیدید که در هسته اینترفازی، هر کروموزوم یک قلمرو مجزا را اشغال می‌کند، اما این کروموزوم‌ها کاملاً جدا از هم نیستند. اخیراً روش‌هایی به‌وجود آمده‌اند که به پژوهشگران اجازه می‌دهند تا نواحی از کروموزوم را مشخص کنند که در طی اینترفاز با یکدیگر در ارتباطند. این مطالعات نشان می‌دهند که حلقه‌های کروماتین از قلمروهای مجزای کروموزومی به سمت جایگاه‌های خاصی در هسته کشیده شده‌اند (شکل ۱۲-۱۸). حلقه‌های گوناگون از یک کروموزوم و حلقه‌های سایر کروموزوم‌ها، ممکن است در چنین جایگاه‌هایی گردهم آیند، که برخی از آنها غنی از RNA پلی‌مراز و سایر پروتئین‌های مرتبط با رونویسی هستند. همچون یک مرکز تفریحی که اعضای بسیاری از همسایه‌های مختلف را به سمت خود می‌کشد، تصور می‌شود که این کارخانه‌های رونویسی، محل اختصاصی برای یک عملکرد معمول باشند.

این دیدگاه قدیمی که محتواهای هسته‌ای مانند گلوله‌ای از رشته‌های کروموزومی بی‌شکل هستند، جای خود را به مدل جدیدی از هسته با یک معماری مشخص و حرکات منظم کروماتین داد. حرکت ژن‌های خاص از قلمروهای کروموزومی‌شان به سمت کارخانه‌های رونویسی احتمالاً بخشی از فرایند خواندن ژن‌ها برای رونویسی است. این بخشی جالب توجه برای تحقیقات امروزی است و سؤالات جذاب بسیاری را برای مطالعات آینده به‌وجود می‌آورد.

Chromosomes in the interphase nucleus



10 μm



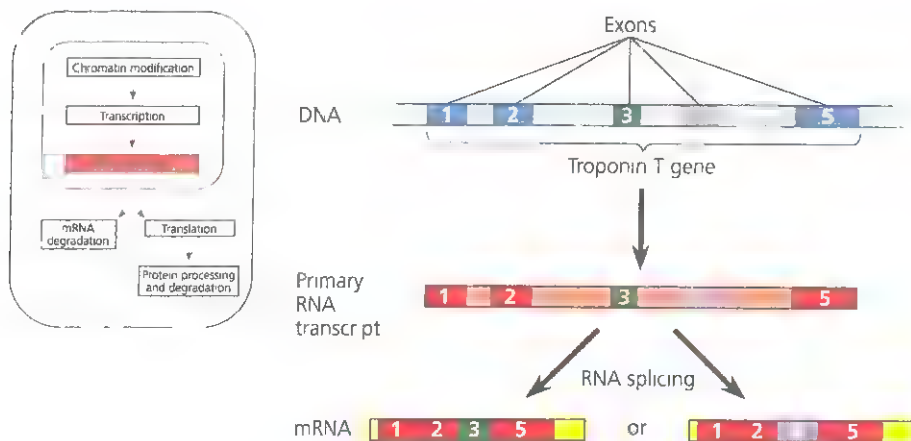
◀ شکل ۱۲-۱۸ میانکنش‌های کروموزومی در هسته اینترفازی. اگرچه هر کروموزوم دارای قلمرو مختص به خود است (شکل ۲۳-۱۶ را ببینید)، حلقه‌های کروماتینی ممکن است به سایر نقاط هسته کشیده شوند. برخی از این نقاط، کارخانه‌های رونویسی هستند که توسط چند حلقه کروماتینی از یک کروموزوم (حلقه‌های آبی) یا سایر کروموزوم‌ها (حلقه‌های قرمز و سبز) اشغال شده‌اند

کنترل هماهنگ ژن‌ها در یوکاریوت‌ها

سلول یوکاریوتی چگونه با ژن‌های مربوط به عملکردهای مرتبط که باید به‌صورت همزمان روشن یا خاموش شوند مواجه می‌شود؟ قبلاً در این فصل آموختید که در باکتری‌ها کنترل همزمان این ژن‌ها اغلب با جمع شدن آنها در یک اپران انجام می‌پذیرد، که با یک راه‌انداز واحد تنظیم می‌شود و به یک مولکول RNA پیک واحد ترجمه می‌گردد. بنابراین ژن‌ها با هم بیان می‌شوند و پروتئین‌های رمز شده با هم تولید می‌گردند. اپران‌هایی که به این شکل کار کنند در سلول‌های یوکاریوتی یافت نشده‌اند که البته چند استثنا وجود دارد. ژن‌های یوکاریوتی که همزمان بیان می‌شوند، مانند ژن‌های رمزکننده آنزیم‌های یک مسیر متابولیک، معمولاً به‌صورت پراکنده در کروموزوم‌های مختلف یافت می‌شوند. در این موارد، به نظر می‌رسد که بیان هماهنگ ژن‌ها مربوط به وجود ترکیب خاصی از بخش‌های تنظیمی در هر ژن در این گروه‌های پراکنده باشد. وجود این قطعات، شبیه وجود پرچم‌های برافراشته در کنار تعداد کمی از صندوق‌های پست است که به پستی علامت می‌دهد تا آن صندوق‌ها را چک کند. فعال‌کننده‌ها، بخش‌های تنظیمی که به آنها متصل می‌شوند را تشخیص می‌دهند و باعث رونویسی و راه‌اندازی همزمان ژن‌ها می‌شوند، بدون توجه به اینکه این ژن‌ها در کجای ژنوم قرار دارند.

کنترل هماهنگ ژن‌های پراکنده در یک سلول یوکاریوتی اغلب در پاسخ به پیام‌های شیمیایی بیرون سلول اتفاق می‌افتد. برای مثال، یک هورمون استروئیدی، وارد سلول می‌شود، به یک گیرنده پروتئینی داخل‌سلولی خاص متصل می‌شود و یک مجموعه هورمون-گیرنده تشکیل می‌دهد که به‌عنوان فعال‌کننده رونویسی عمل می‌کند (شکل ۹-۱۱ را ببینید). هر ژنی که رونویسی آن با یک هورمون استروئیدی خاص تحریک می‌شود، بدون توجه به مکان کروموزومی‌اش، یک بخش تنظیمی دارد که توسط مجموعه هورمون-گیرنده شناسایی می‌شود. این همان روشی است که استروژن، گروهی از ژن‌های محرک تقسیم سلولی را در سلول‌های رحم فعال می‌کند و رحم را برای حاملگی آماده می‌سازد.

بسیاری از مولکول‌های پیام‌رسان، مانند هورمون‌های غیراستروئیدی و عوامل رشد، به گیرنده‌های موجود در سطح سلول متصل می‌شوند و هیچگاه وارد سلول نمی‌گردند. این مولکول‌ها بیان ژن را به‌طور غیرمستقیم کنترل می‌کنند. زیرا باعث راه‌اندازی مسیرهای انتقال پیام می‌شوند که به فعال‌سازی فعال‌کننده‌ها یا مهارکننده‌های رونویسی می‌انجامد (شکل ۱۵-۱۱ را ببینید). اساس تنظیم هماهنگ، مشابه مثال هورمون استروئیدی است: ژن‌هایی که بخش‌های تنظیمی یکسان دارند با پیام‌های شیمیایی یکسان فعال



◀ شکل ۱۳-۱۸ پیرایش متناوب RNA مربوط

به ژن تروپونین T. رونوشت اولیه این ژن می‌تواند به چند شکل پیرایش شود و مولکول‌های mRNA متفاوتی ایجاد نماید. توجه کنید که یک mRNA با ۳ اگزون و دیگری با ۴ اگزون به پایان رسیده است. این دو mRNA به دو پروتئین عضلانی مختلف ولی مرتبط ترجمه می‌شوند.

محصولات متنوع بیشتری را امکان‌پذیر می‌کنند. برای مثال، محققان یک ژن را در مگس سرکه کشف کرده‌اند که آنقدر اگزون‌های با پیرایش متناوب دارد که می‌تواند حدود ۱۹,۰۰۰ پروتئین مختلف تولید کند. حداقل ۱۷,۵۰۰ (۹۴٪) نوع از این mRNAهای مختلف واقعاً سنتز می‌شوند. ظاهراً هر سلول عصبی در حال تکوین در این مگس یک شکل منحصر به فرد از این پروتئین را می‌سازد، که مانند یک نشان شناسایی در سطح سلول عمل می‌کند.

واضح است که پیرایش متفاوت RNA می‌تواند مخزن ژنوم یوکاریوتی را به‌طور جالب توجهی گسترش دهد. در حقیقت، هنگامی که حدود ۱۰ سال قبل ژنوم انسان توالی‌یابی شد و ژن‌های انسانی شمارش شدند، پیرایش متفاوت به عنوان یک توضیح برای تعداد کم ژن‌های انسانی پیشنهاد شد. معلوم شد که تعداد ژن‌های انسانی مشابه تعداد ژن‌های کرم خاکی، گیاه خردل یا شقایق دریایی است. این کشف سؤالاتی مطرح کرد راجع به اینکه چه چیزی موجب مورفولوژی (شکل خارجی) پیچیده‌تر انسان‌ها می‌شود. معلوم شده است که احتمالاً ۷۵-۱۰۰٪ ژن‌های انسانی که دارای چندین اگزون هستند، متحمل پیرایش متفاوت می‌شوند. بنابراین، پیرایش متفاوت، تعداد پروتئین‌های ممکن انسانی را بسیار افزایش می‌دهد، که احتمالاً با پیچیدگی شکل انسان همبستگی بهتری دارد.

تجزیه RNA پیک

طول عمر مولکول RNA پیک در سیتوپلاسم برای تعیین الگوی ساخت پروتئین در سلول مهم است. RNAهای پیک باکتریایی معمولاً در عرض چند دقیقه از ساخت‌شان توسط آنزیم‌ها تجزیه می‌شوند. این طول عمر کوتاه RNA پیک، یکی از دلایلی است که به باکتری امکان می‌دهد تا در پاسخ به تغییرات محیطی،

مکانیسم‌های مربوط به تنظیم بعد از رونویسی

تنها رونویسی نیست که بیان ژن را تشکیل می‌دهد. بیان یک ژن رمزکننده پروتئین، از طریق مقدار پروتئین عملکردی که سلول تولید می‌کند، اندازه‌گیری می‌شود. اتفاقات زیادی از زمان ساخت رونوشت RNA و فعال‌سازی پروتئین در سلول می‌افتد. محققان در حال کشف فرایندهای تنظیمی بیشتری هستند که در مراحل مختلفی بعد از رونویسی اتفاق می‌افتند (شکل ۶-۱۸ را ببینید). این فرایندها به سلول اجازه می‌دهند تا در پاسخ به تغییرات محیطی، بیان ژن خود را به‌سرعت تنظیم کند بدون اینکه الگوهای رونویسی خود را تغییر دهد. در اینجا ما چگونگی تنظیم بیان ژن بعد از رونویسی شدن آن را بررسی می‌کنیم.

پردازش RNA

پردازش RNA در هسته و فرستادن RNA بالغ به سیتوپلاسم، فرصت‌های متعددی برای تنظیم بیان ژن فراهم می‌کند که در پروکاریوت‌ها وجود ندارند. یک مثال برای تنظیم در مرحله پردازش RNA، «پیرایش متناوب RNA» است، که در آن بسته به اینکه چه قطعاتی از RNA به‌عنوان اگزون و کدام‌ها به‌عنوان اینترون در نظر گرفته شوند RNAهای پیک مختلفی از یک رونوشت اولیه تشکیل می‌شوند. پروتئین‌های تنظیم‌کننده مختص هر نوع سلول، با اتصال به توالی‌های تنظیم‌کننده رونوشت اولیه، توالی‌های اینترون - اگزون خاص را انتخاب می‌کنند.

یک مثال از پیرایش متناوب RNA که در شکل ۱۳-۱۸ نشان داده شده است مربوط به ژن تروپونین T می‌باشد که دو پروتئین مختلف (ولی مرتبط) را رمز می‌کند. بعضی ژن‌های دیگر، تولید

فراگیری شامل فعال سازی یا غیرفعال سازی یک یا تعداد بیشتری از عوامل پروتئینی است که برای شروع ترجمه لازم هستند. این مکانیسم نقش مهم در شروع ترجمه mRNAهایی دارد که در تخمک نگه داری می شوند. درست بعد از لقاح، با فعال شدن ناگهانی عوامل ترجمه، ترجمه آغاز می شود. که در نتیجه آن ساخت انفجاری پروتئین ها انجام می شود. بعضی از گیاهان و خزها در طول دوره های تاریکی mRNAها را ذخیره می کنند و سپس نور باعث فعال سازی تشکیلات ترجمه می شود.

پردازش و تجزیه پروتئین ها

فرصت نهایی برای کنترل بیان ژن بعد از ترجمه اتفاق می افتد. اغلب پلی پپتیدهای یوکاریوتی ابتدا باید پردازش شوند تا به مولکول های پروتئینی عملکردی تبدیل گردند. برای مثال، هورمون فعال انسولین از برش پلی پپتید انسولین اولیه (پرو - انسولین) به دست می آید. به علاوه، بسیاری از پروتئین ها باید دچار تغییرات شیمیایی شوند تا فعال گردند. پروتئین های تنظیمی معمولاً با اضافه شدن قابل برگشت گروه های فسفات فعال یا غیرفعال می شوند و پروتئین هایی که برای سطح سلول های جانوری ساخته شده اند ابتدا قند دریافت می کنند. پروتئین های سطح سلول و بسیاری از پروتئین های دیگر برای اینکه کارایی پیدا کنند، باید ابتدا به مکان هدف خود انتقال پیدا کنند. تنظیم می تواند در هریک از مراحل پردازش یا انتقال پروتئین ها اتفاق بیافتد.

در آخر، مدت زمانی که هر پروتئین در سلول عمل می کند به شدت از طریق تجزیه انتخابی آن، تنظیم می شود. بسیاری از پروتئین ها مانند سایکلین ها که در تنظیم چرخه سلولی نقش دارند، باید طول عمر نسبتاً کوتاهی داشته باشند تا سلول بتواند به درستی کار کند (شکل ۱۷-۱۲ را ببینید). سلول معمولاً برای نشان دار کردن یک پروتئین برای تجزیه، مولکول هایی از یک پروتئین کوچک به نام یوبی کوئیتین^۲ را به آن اضافه می کند. سپس کمپلکس های غول پیکر پروتئینی که پروتئازوم^۳ نام دارند این پروتئین های نشان دار شده با یوبی کوئیتین را تشخیص می دهند و آنها را تجزیه می کنند (شکل ۱۴-۱۸). اهمیت پروتئازوم ها به حدی است که یافته های جدید نشان داده اند که جهش هایی که پروتئین های چرخه سلولی مقاوم به پروتئازوم را ایجاد می کنند، باعث ایجاد سرطان می شوند.

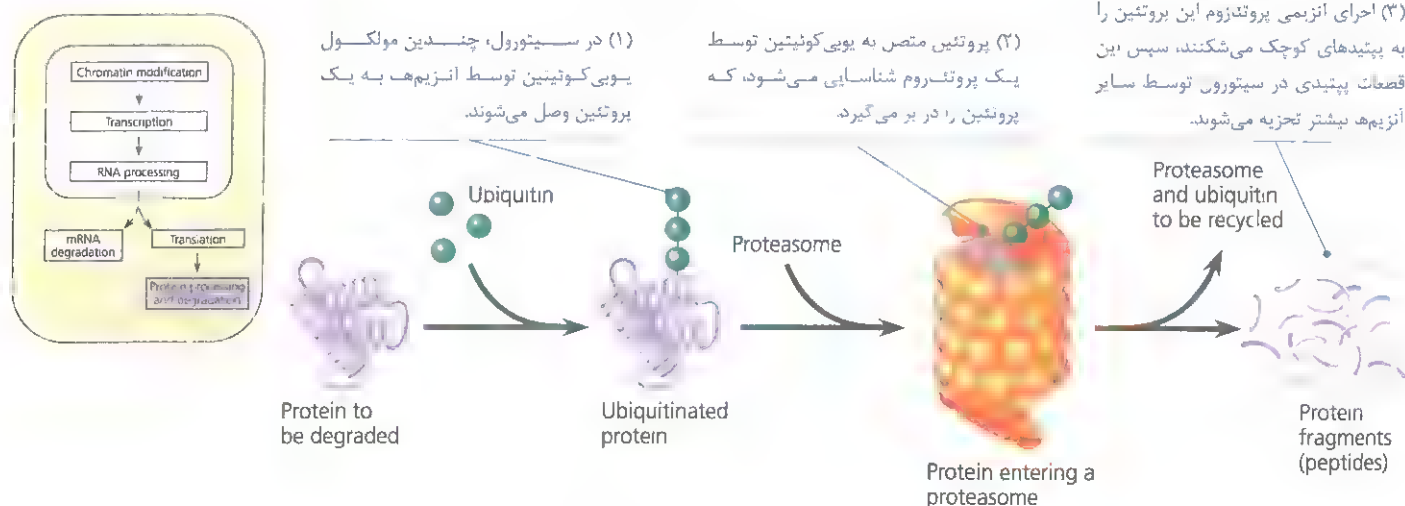
به سرعت الگوی ساخت پروتئین خود را تغییر دهد. برعکس، RNAهای پیک موجود در یوکاریوت های پرسلولی معمولاً برای ساعت ها، روزها و یا حتی هفته ها باقی می ماند. برای مثال mRNAهای مربوط به پلی پپتیدهای هموگلوبین (α - گلوبین و β - گلوبین) در گلبول های قرمز در حال تکوین، به طور غیرمعمولی پایدارند و مکرراً در این سلول ها ترجمه می شوند.

توالی های نوکلئوتیدی که تعیین می کنند چه مدت زمانی mRNA دست نخورده باقی بماند، معمولاً در قسمت ترجمه نشونده (UTR)^۱ واقع در انتهای ۳' مولکول قرار دارند (شکل ۸-۱۸ را ببینید). در یک مطالعه، محققان این نوع توالی را از mRNA کم عمر یک فاکتور رشد، به انتهای ۳' یک mRNA پایدار گلوبین منتقل کردند. نتیجه این بود که mRNA گلوبین سریعاً تجزیه شد. در طول سال های اخیر، مکانیسم های دیگری که باعث تجزیه یا منع بیان مولکول های mRNA می شوند، روشن شده اند. بعضی از این مکانیسم ها شامل گروهی از RNAهای تازه کشف شده می باشند که بیان ژن را در مراحل مختلفی تنظیم می کنند. ما بعداً در مورد آنها در این فصل بحث خواهیم کرد.

شروع ترجمه

ترجمه فرصت دیگری برای تنظیم بیان ژن فراهم می کند. این تنظیم به طور معمول در مرحله شروع ترجمه اتفاق می افتد (شکل ۱۸-۱۷ را ببینید). شروع ترجمه بعضی از mRNAها می تواند به وسیله پروتئین های تنظیم کننده مهار شود. این پروتئین ها به توالی ها یا ساختمان های خاصی در قسمت ترجمه نشده انتهای ۵' یا ۳' (UTR or 5' or 3') مولکول mRNA متصل می شوند و از اتصال ریبوزوم ها جلوگیری می کنند. (از فصل ۱۷ بیاد آورید که هر دوی کلاک ۵' و دم پلی A برای اتصال ریبوزوم ها مهم هستند). یک روش دیگر برای مهار ترجمه، در نوعی از mRNA موجود در تخمک تعداد زیادی از موجودات دیده می شود. در ابتدا، این mRNAها فاقد دم Poly-A با طول کافی برای شروع ترجمه هستند. در زمان مناسب در طول تکوین جنین، یک آنزیم سیتوپلاسمی، تعداد کافی از نوکلئوتید آدنین (A) را به دم mRNA اضافه می کند و ترجمه شروع می شود.

گاهی، ترجمه «تمام» mRNAهای درون یک سلول به صورت همزمان تنظیم می شود. در یک سلول یوکاریوتی، چنین تنظیم



می‌شوند. شکل این پروتئین‌ها تاحدی شبیه پروتئین‌های چاپرون است. پروتئین‌های چاپرون به جای تخریب پروتئین از ساختار آن محافظت می‌کنند (شکل ۲۳-۵ را ببینید).

پروتئینی حمله می‌کند که به وسیله زنجیره‌های کوتاه یوپی کوتینین نشان‌دار شده است. مرحله‌های ۱ و ۳ به انرژی نیاز دارند. پروتئازوم‌های یوکاریوتی به بزرگی زیرواحدهای ریبوزومی هستند و درون سلول پخش

◀ شکل ۱۴-۱۸ تجزیه یک پروتئین به وسیله یک پروتئازوم. پروتئازوم، یک کمپلکس پروتئینی بسیار بزرگ شبیه به سطل آشغال است که پروتئین‌های بی‌مصرف را در سلول قطعه‌قطعه می‌کند. در بیشتر موارد، پروتئازوم به

به نظر می‌رسد که بیشتر باقی‌مانده DNA، رونویسی نمی‌شود و عقیده بر این بود که، از آنجایی که این DNA پروتئین‌ها یا چند نوع RNA شناخته‌شده را رمز نمی‌کند، اطلاعات ژنتیکی معناداری ندارد. ولی امروزه سیلی از اطلاعات جدید، این دیدگاه را رد کرده‌اند. برای مثال، مطالعه دقیق ناحیه‌ای که ۱٪ از ژنوم انسانی را تشکیل می‌دهد، نشان داد که بیش از ۹۰٪ آن ناحیه رونویسی شده بود. کسر کمی از این مقدار، مربوط به اینترون‌هایی است که رونویسی می‌شوند ولی ترجمه نمی‌شوند. این مطالعه و سایر مطالعات مطرح کرده‌اند که این مقدار زیاد از ژنوم احتمالاً به RNAهای غیررمزکننده پروتئین رونویسی می‌شود که RNAهای غیررمزکننده^۱ نامیده می‌شوند و شامل انواع زیادی از RNAهای کوچک هستند. با این که هنوز سؤالات زیادی در مورد عملکرد این RNAها وجود دارد، محققان هر روز شواهد بیشتری در مورد نقش زیستی آنها پیدا می‌کنند.

زیست‌شناسان از این کشفیات اخیر شگفت‌زده شده‌اند. کشفیاتی که به مقادیر زیاد و متنوعی از مولکول‌های RNA اشاره دارد که وظایف اساسی در تنظیم بیان ژن در سلول ایفا می‌کنند و تا کنون به آنها توجه نشده است. واضح است که ما باید در مورد عقیده طولانی‌مدت خود که mRNAها مهم‌ترین RNAهای سلولی هستند چون پروتئین‌ها را رمز می‌کنند، تجدید نظر کنیم.

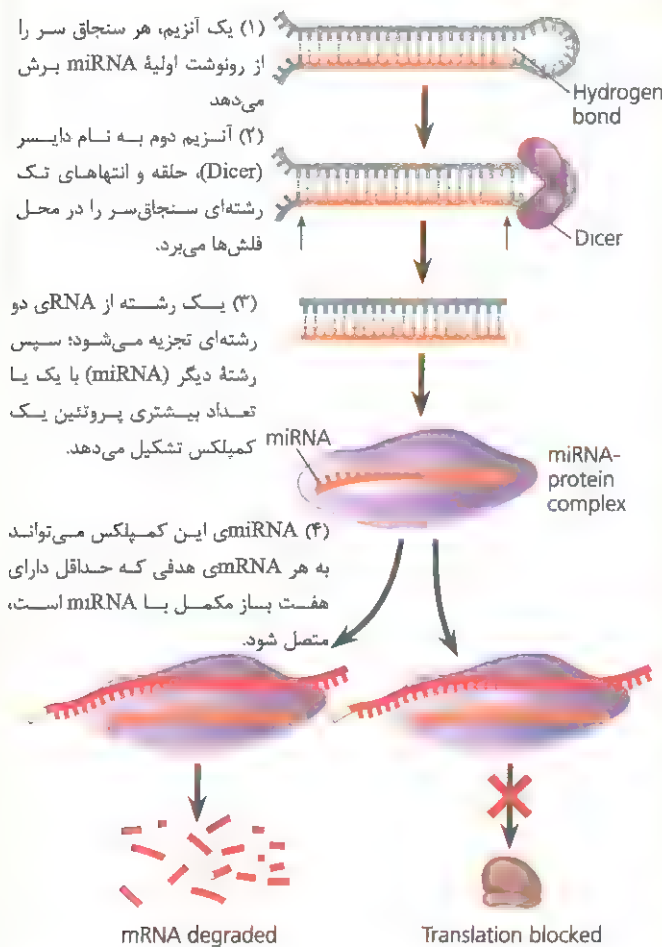
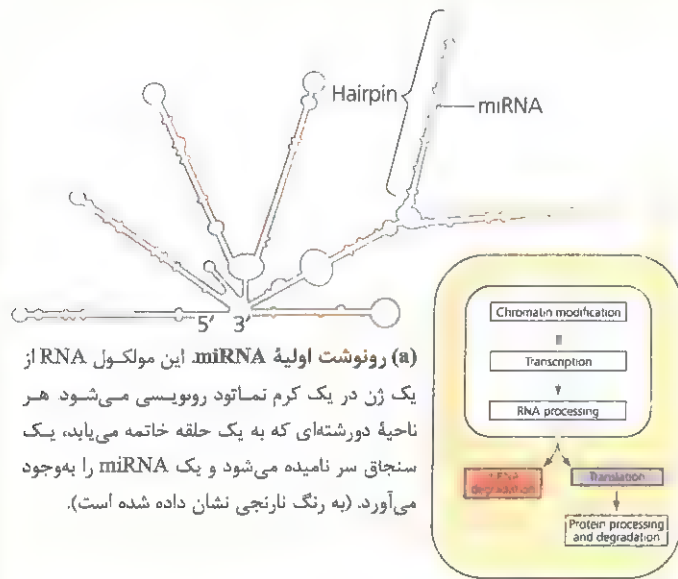
پرسش‌های مبحث ۲-۱۸

۱. تأثیر استیل‌اسیون هیستون و متیل‌اسیون DNA روی بیان ژن چگونه است؟
۲. نقش عوامل رونویسی عمومی و اختصاصی را در تنظیم بیان ژن با هم مقایسه کنید.
۳. فرض کنید که توالی نوکلئوتیدی بخش‌های تنظیمی دوردست مربوط به افزاینده‌های سه ژن را که فقط در ماهیچه بیان می‌شوند با هم مقایسه می‌کنید. انتظار دارید چه چیزی ببابید؟ چرا؟
۴. از زمانی که یک mRNA رمزکننده پروتئین به سیتوپلاسم می‌رسد، چهار مکانیسمی که می‌توانند مقدار پروتئین فعال موجود در سلول را کنترل کنند، کدامند؟
۵. چه می‌شد اگر؟ شکل ۱۱-۱۸ را بررسی کرده و مکانیسمی را پیشنهاد کنید که با آن پروتئین فعال‌کننده زردرنگ در سلول‌های کبد ظاهر شود ولی در سلول‌های عدسی (چشم) وجود نداشته باشد. برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۱۸-۳ RNAهای غیررمزکننده، نقش‌های متعددی در

تنظیم بیان ژن دارند

فقط ۱/۵ درصد از ژنوم انسانی و به‌طور مشابهی درصد کمی از ژنوم بسیاری از موجودات پسرلولی دیگر، پروتئین‌ها را رمز می‌کنند. از مقدار باقیمانده ژنوم، فقط درصد کمی حاوی ژن‌های RNAهای کوچک، مانند RNA ریبوزومی و RNA ناقل است. تا این اواخر،



همان‌طور که اگر تمام توجه خود را به مشهورترین قانون‌گذار یک کشور اختصاص دهیم، بسیاری از مشاوران و اعضای کابینه را که در پشت صحنه کار می‌کنند، نادیده گرفته‌ایم.

تنظیمی که به وسیله RNAهای غیررمزکننده انجام می‌شود در چند نقطه از مسیر بیان ژن اتفاق می‌افتد، از جمله ترجمه mRNA و تغییر ساختمان کروماتین. ما بر روی انواع مختلفی از RNAهای کوچک که در طول چند سال اخیر به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، تمرکز خواهیم کرد. اهمیت این RNAها زمانی شناخته شد که جایزه نوبل سال ۲۰۰۶ در زمینه فیزیولوژی و پزشکی به این مقوله اختصاص یافت.

اثرات میکرو RNAها و RNAهای کوچک مداخله‌گر، بر روی mRNAها

از سال ۱۹۹۳، تعدادی از تحقیقات، مولکول‌های RNA کوچک تک‌رشته‌ای را کشف کرده‌اند که «میکرو RNA» (miRNA) نام دارند و قادرند به توالی‌های مکمل در مولکول mRNA متصل شوند. miRNAها از RNAهای پیش‌ساز بلندتری ایجاد می‌شوند که روی خودشان تا می‌خورند و یک یا چند ساختار دورشته‌ای کوتاه شبیه به سنجاق سر تشکیل می‌دهند. هریک از این ساختارها با پیوندهای هیدروژنی کنار هم قرار می‌گیرند (شکل ۱۵-۱۸). سپس هریک از سنجاق‌سرها از پیش‌ساز جدا می‌شوند. بعد از این مرحله، یک آنزیم به نام دایسر^۲، هریک از سنجاق‌سرها را به یک قطعه کوتاه دورشته‌ای با حدود ۲۲ جفت نوکلئوتید تبدیل می‌کند. یکی از دو رشته تجزیه می‌شود، درحالی‌که دیگری که همان miRNA می‌باشد، با یک یا چند پروتئین، یک کمپلکس تشکیل می‌دهد. این miRNA به کمپلکس اجازه می‌دهد تا به هر مولکول mRNA ای که توالی مکمل داشته باشد، متصل شود. سپس این کمپلکس پروتئین - miRNA، یا مولکول mRNA را تجزیه می‌کند یا اینکه ترجمه شدن آن را مهار می‌کند. تخمین زده می‌شود که بیان نیمی از تمام ژن‌های انسانی به وسیله miRNAها تنظیم می‌شود.

درک مسیر miRNA یک توضیح قابل قبول برای این پدیده گیج‌کننده ارائه می‌دهد. محققان دریافته بودند که اگر مولکول‌های RNA دورشته‌ای را درون یک سلول تزریق کنند، بیان ژنی که توالی یکسان با آن RNA داشته باشد، متوقف می‌شود. آنها این

RNAی که از روی DNA در محل سانترومر کروموزوم رونویسی شده است، توسط یک آنزیم مخمر به RNA دورشته‌ای تبدیل و سپس به siRNA پردازش می‌شود. این siRNAها با یک کمپلکس پروتئینی متفاوت از پروتئین‌هایی که در شکل ۱۵-۱۸ نشان داده شده است ترکیب می‌شوند و به‌عنوان یک رادار، توالی DNA سانترومری که از آن تشکیل شده‌اند را هدف قرار می‌دهند. این کمپلکس وقتی به محل سانترومر برسد، پروتئین‌های آن، آنزیم‌هایی را که باعث تغییر کروماتین می‌شوند به کار می‌گیرد. این آنزیم‌ها کروماتین را به هتروکروماتین شدیداً متراکم سانترومری تبدیل می‌کنند.

گروهی از ncRNAهای کوچک که به تازگی کشف شده‌اند و RNAهای مرتبط با piwi (piRNAها) نامیده می‌شوند نیز تشکیل هترو کروماتین، را القا کرده و بیان برخی عناصر DNA انگلی در ژنوم به نام ترانسپوزون را مهار می‌کنند. (ترانسپوزون‌ها در فصل ۲۱ شرح داده می‌شوند). توالی‌های ۲۴ تا ۳۱ نوکلئوتیدی piRNA احتمالاً از پردازش پیش‌سازهای RNA تک‌رشته‌ای ساخته می‌شوند. آنها نقش ضروری در سلول‌های زاینده بسیاری از گونه‌های جانوران ایفا می‌کنند، ظاهراً piRNA در طی تشکیل گامت به بازسازی الگوهای متیلاسیون مناسب در ژنوم کمک می‌کنند.

اهمیت تکاملی ncRNAهای کوچک

ncRNAهای کوچک می‌توانند در چند گام و به روش‌های بسیاری بیان ژن را تنظیم کنند. به‌طور کلی، سطوح اضافی تنظیم ژن ممکن است موجب تکامل درجه بیشتری از پیچیدگی شکل می‌شوند. بنابراین قابلیت تنظیم miRNA باعث شده است برخی از زیست‌شناسان فرض کنند که افزایش تعداد miRNAهای مختص ژنوم یک گونه معین، موجب افزایش پیچیدگی مورفولوژیکی آن گونه در طی تکامل شده است. در حالی که این فرضیه هم‌چنان مورد تردید قرار دارد، منطقی است که این مبحث تمامی ncRNAهای کوچک را نیز پوشش دهد. روش‌های جدید و جالب توالی‌یابی سریع ژنوم به زیست‌شناسان اجازه می‌دهند تا دریابند که در ژنوم یک گونه مشخص چه تعداد ژن برای ncRNA وجود دارد. مطالعه گونه‌های مختلف این عقیده را تأیید می‌کند که ابتدا siRNAها تکامل یافتند، بعد miRNAها و سپس piRNAها. piRNAها تنها در جانوران یافت می‌شوند. و در حالی که صدها نوع miRNA وجود دارد، ظاهراً هزاران نوع piRNA یافت می‌شود که موجب تنظیم بسیار پیچیده ژن توسط piRNAها می‌شود.

پدیده تجربی را تداخل RNA^۱ (RNAi) نامیدند و ثابت شد که این پدیده به علت وجود RNAهای مداخله‌گر کوچک^۲ (siRNAs) که از نظر اندازه و عملکرد شبیه miRNAها هستند، ایجاد می‌شود. تحقیقات بعدی نشان داد که ماشین سلولی مشابهی هر دوی miRNAها و siRNAها را می‌سازد و اینکه هر دو می‌توانند با پروتئین‌های یکسانی ترکیب شوند و نتایج مشابهی ایجاد کنند. افتراق بین miRNAها و siRNAها برپایه طبیعت مولکول پیش‌ساز هریک می‌باشد. miRNA معمولاً از یک سنجاق سر منفرد در یک RNA پیش‌ساز ایجاد می‌شود (شکل ۱۵-۱۸ را ببینید)، درحالی که siRNAها از مولکول‌های RNA دورشته‌ای بسیار بلندتری ایجاد می‌شوند که هریک، siRNAهای متعددی ایجاد می‌کنند.

ما توضیح دادیم که محققان، RNAهای دورشته‌ای را داخل سلول‌ها تزریق کرده بودند. احتمالاً با خود فکر کرده‌اید که آیا چنین RNAهای دورشته‌ای به‌صورت طبیعی وجود دارند؟ همان‌طور که در فصل ۱۹ خواهید آموخت، بعضی از ویروس‌ها، RNA دورشته‌ای دارند. از آنجایی که مسیرهای تداخل RNA سلولی، منجر به تخریب RNAهایی که دارای توالی‌های مکمل با RNA دورشته‌ای هستند می‌شوند، این مسیرها احتمالاً یک دفاع طبیعی در مقابل عفونت با این ویروس‌ها هستند. این حقیقت که مسیرهای تداخل RNA هم‌چنین می‌توانند بیان ژن‌های غیرویروسی خود سلول را هم مهار کنند، یک منشأ تکاملی متفاوت را برای این مسیرها مطرح می‌کند. ولی به‌نظر می‌رسد که بعضی از گونه‌ها خودشان پیش‌سازهای RNA دورشته‌ای بلند را می‌سازند و آنها را به RNAهای کوچک، مانند siRNAها تبدیل می‌کنند. این RNAها سپس می‌توانند با بیان ژن در مراحل دیگری هم، غیر از ترجمه، که در مورد آنها بحث خواهیم کرد، تداخل کنند.

بازآرایی کروماتین و خاموش‌سازی رونویسی توسط

RNAهای کوچک

RNAهای کوچک علاوه بر تأثیری که روی mRNAها دارند، می‌توانند باعث بازآرایی ساختار کروماتین شوند. در مخمرها، به‌نظر می‌رسد siRNAهایی که توسط خود سلول‌ها تولید می‌شوند، برای تشکیل هتروکروماتین موجود در سانترومر کروموزوم‌ها، ضروری باشند. نتایج تجربی، یک مدل برای توضیح نقش siRNAها در تشکیل هتروکروماتین پیشنهاد کرده‌اند. براساس این مدل،

1- RNA interference

2- Small interfering RNAs

ریخت‌زایی^۳. در پی تقسیم‌های میتوزی متوالی، زیگوت تعداد زیادی سلول ایجاد می‌کند. تقسیم سلول به تنهایی، تنها تپوی بزرگ از سلول‌های یکسان ایجاد می‌کند که هیچ شباهتی به بچه قورباغه ندارد. در طول تکوین جنینی، سلول‌ها نه تنها از نظر تعداد افزایش می‌یابند، بلکه دچار تمایز سلولی هم می‌شوند، فرایندی که سلول‌ها را از نظر شکل و عملکرد، اختصاصی می‌کند. به‌علاوه، انواع مختلف سلولی به‌صورت تصادفی توزیع نمی‌شوند بلکه به شکل بافت‌ها و اندام‌ها در یک چینش سه‌بعدی اختصاصی قرار می‌گیرند. فرایند فیزیکی که به یک موجود، شکل خاصی می‌بخشد ریخت‌زایی (مورفوژنز) نام دارد.

هر سه فرایند، برپایه رفتار سلولی استوار هستند. حتی ریخت‌زایی (شکل‌دادن به موجود زنده) به تغییرات در شکل، تحرک و صفات دیگر سلولی که مناطق مختلف جنین را می‌سازند بستگی دارد. همان‌طور که دیده‌اید، فعالیت‌های یک سلول وابسته به ژن‌های بیان شده و پروتئین‌های تولید شده است. تقریباً تمام سلول‌های یک موجود زنده ژنوم یکسان دارند؛ بنابراین بیان ژن اختصاصی، ناشی از تنظیم ژن متفاوت در هر نوع سلول است.

در شکل ۱۱-۱۸ شما یک نمای ساده از چگونگی بیان ژن متفاوت در دو نوع سلول، دیدید یک سلول کبدی و یک سلول عدسی. هر کدام از این سلول‌های کاملاً تمایز یافته، ترکیب خاصی از فعال‌کننده‌های اختصاصی دارند که مجموعه‌ای از ژن‌ها که فراورده‌هایشان برای سلول لازم است را روشن می‌کنند. این حقیقت که هر دو سلول از میتوزهای متوالی یک سلول تخم به‌وجود آمده‌اند، ناچار یک سؤال ایجاد می‌کند: چگونه ممکن است مجموعه متفاوتی از فعال‌کننده‌ها در این دو نوع سلول به‌وجود بیاید؟



(a) Fertilized eggs of a frog

(b) Newly hatched tadpole

◀ **شکل ۱۶ ۱۸** از تخم بارور شده تا حیوان: چهار روز چه تفاوتی ایجاد می‌کند. فقط چهار روز زمان لازم است تا هریک از تخم‌های قورباغه موجود در شکل (a) دچار تقسیم سلولی، تمایز و ریخت‌زایی شوند و تبدیل به نوزاد قورباغه موجود در شکل (b) بشوند.

با وجود اعمال بسیار ncRNAها، تعجب‌آور نیست که بسیاری از ncRNAهای شناخته شده نقش‌های مهمی در تکوین جنینی ایفا می‌کنند - عنوانی که در قسمت بعد به آن اشاره خواهیم کرد. شاید تکوین جنین بزرگ‌ترین مثال تنظیم دقیق بیان ژن است.

پرسش‌های مبحث ۳-۱۸

۱. miRNA و siRNAها را با هم مقایسه کنید.

۲. **چه می‌شد اگر؟** فرض کنید mRNAی که در شکل ۱۵-۱۸ تجزیه

می‌شود پروتئینی را رمز می‌کند که مسئول تقسیم سلولی در یک موجود پرسلولی می‌باشد. اگر جهشی ژن رمزکننده miRNA مسئول تخریب این پروتئین را غیرفعال کند، چه اتفاقی می‌افتد؟

۳. **ارتباط دهید** در مبحث ۲-۱۵ شما در مورد غیر فعال‌سازی یکی از

کروموزوم‌های X در پستانداران ماده آموختید. آن صفحات را دوباره مطالعه کنید و طرحی را برای چگونگی عملکرد RNA غیر عملکردی XIST که موجب تشکیل جسم بار می‌شود، پیشنهاد کنید.

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۴-۱۸ برنامه‌ای که موجب بیان متفاوت ژن‌ها می‌شود

باعث به‌وجود آمدن انواع مختلف سلول‌ها در یک موجود پرسلولی می‌گردد

در طول تکوین جنینی یک موجود پرسلولی، یک تخم بارور شده (زیگوت) انواع مختلفی سلول ایجاد می‌کند که هر کدام ساختار و عملکرد خاص خود را دارند. سلول‌ها بافت‌ها را ایجاد می‌کنند، بافت‌ها، اندام‌ها را، اندام‌ها، دستگاه‌ها را و در آخر دستگاه‌ها کل موجود زنده را می‌سازند. بنابراین، یک برنامه تکوینی باید انواع مختلفی از سلول‌ها را ایجاد کند که بتوانند ساختارهای سطح بالاتری تشکیل دهند و در یک شکل خاص، در سه بُعد قرار بگیرند. فرایندهایی که در طول تکوین گیاهان و جانوران اتفاق می‌افتند در فصل‌های ۳۵ و ۴۷ با جزئیات بیان شده‌اند. ولی در این فصل، ما روی برنامه تنظیم بیان ژن که تکوین را هدایت می‌کند تمرکز می‌کنیم و از چند نوع جانور به‌عنوان مثال استفاده خواهیم کرد.

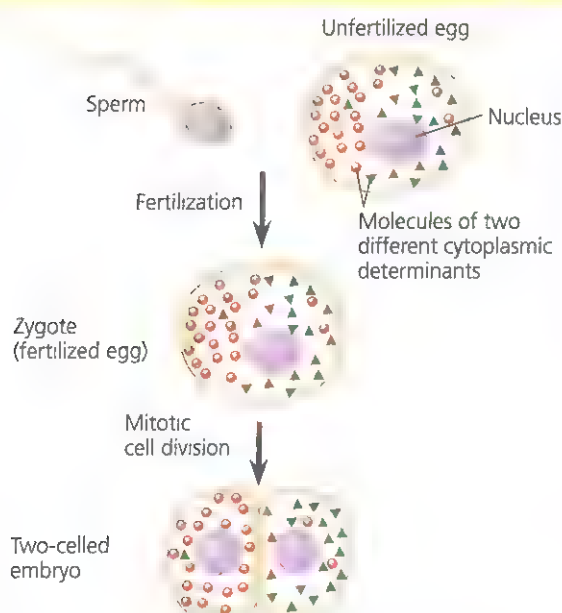
یک برنامه ژنتیکی برای تکوین جنین

شکل ۱۶ ۱۸ تفاوت عمده بین یک زیگوت و موجودی که از آن به‌وجود می‌آید را نشان می‌دهد. این دگرگونی قابل توجه، از سه فرایند وابسته ناشی می‌شود: تقسیم سلولی^۱، تمایز سلولی^۲ و

- 1- Cell division
- 2- Cell differentiation

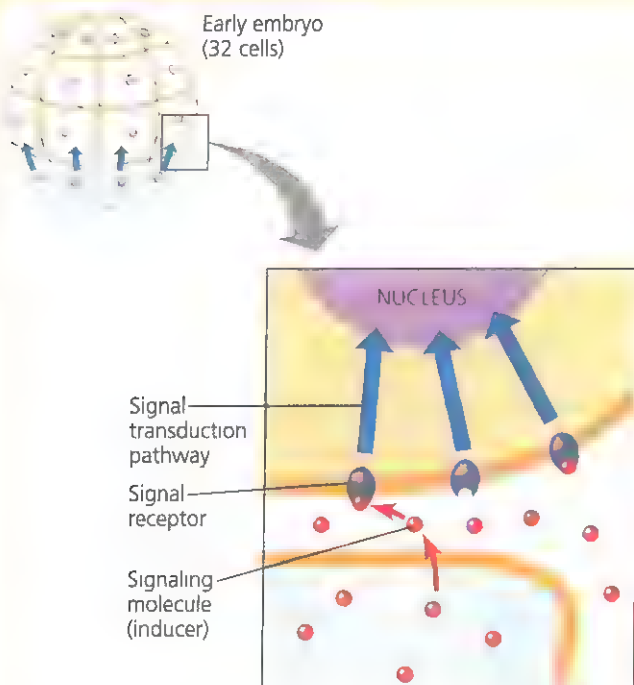
◀ شکل ۱۷-۱۸ منابع اطلاعات تکوینی برای جنین ابتدایی.

(a) عوامل تعیین کننده سیتوپلاسمی در تخمک



در سیتوپلاسم تخمک غیر بارور، مولکول‌هایی وجود دارد که توسط ژن‌های مادری کد شده‌اند و بر روی تکوین آن تأثیر می‌گذارند. بسیاری از این عوامل تعیین کننده سیتوپلاسمی (مانند دو مولکولی که در اینجا نشان داده شده‌اند) به‌طور غیر یکنواخت در تخمک انتشار یافته‌اند. پس از لقاح و تقسیم میتوزی، هسته‌های سلول‌های جنینی در معرض ترکیب متفاوتی از عوامل تعیین کننده سیتوپلاسمی قرار می‌گیرند و در نتیجه ژن‌های مختلفی را بیان می‌کنند.

(b) القا توسط سلول‌های مجاور



سلول‌های انتهایی جنین اولیه که در اینجا نشان داده شده‌اند، در حال آزادسازی مواد شیمیایی هستند که به سلول‌های مجاور پیام می‌دهند تا بیان ژن‌شان را تغییر دهند.

موادی که توسط مادر در سلول تخم قرار گرفته‌اند، یک برنامه‌ریزی برای تنظیم ژن ایجاد می‌کنند که با تقسیم شدن سلول اجرا می‌شود. این برنامه باعث می‌شود تا سلول‌ها به‌شکلی هماهنگ، با یکدیگر تفاوت پیدا کنند. برای درک این برنامه، ما دو فرایند تکوینی پایه را در نظر می‌گیریم: اول، بررسی می‌کنیم که چگونه سلول‌های حاصل از اولین میتوزهای جنین، تفاوت‌هایی را ایجاد می‌کنند که باعث می‌شود هر سلول مسیر تمایزی خاص خود را پیش بگیرد. و دوم، خواهیم دید که چگونه تمایز سلولی باعث ایجاد یک نوع سلول خاص می‌شود و از تکوین سلول ماهیچه‌ای به‌عنوان مثال استفاده خواهیم کرد.

عوامل تعیین کننده سیتوپلاسمی^۱ و پیام‌های القاگر

چه چیزی اولین تفاوت‌ها را در سلول‌های جنین ابتدایی ایجاد می‌کند؟ و چه چیزی تمایز تمام انواع سلولی را در طول تکوین کنترل می‌نماید؟ تا اینجا فصل، احتمالاً می‌توانید پاسخ را استنباط کنید: ژن‌های اختصاصی که در هر سلول خاص در یک موجود در حال تکوین بیان می‌شوند، مسیر آن را تعیین می‌کنند. دو منبع اطلاعات، که به مقادیر مختلف در گونه‌های متفاوت وجود دارند، به سلول «می‌گویند» که در هر زمان خاص در طول تکوین جنین، کدام ژن‌ها را بیان کند.

یک منبع اطلاعاتی مهم، در اوایل تکوین، سیتوپلاسم سلول تخم است که حاوی RNA و پروتئین‌هایی است که توسط DNA مادر رمز شده‌اند. سیتوپلاسم یک تخم غیربارور، یکنواخت نیست. RNAهای پیک، پروتئین‌ها، مواد دیگر و اندامک‌ها به‌صورت نامتعادل در سلول پخش شده‌اند. این عدم تعادل، اثری عمیق در تکوین جنین آینده در بسیاری از گونه‌ها دارد. مواد مادری درون تخم که بر مسیر تکوین اولیه اثر می‌گذارند، عوامل تعیین کننده سیتوپلاسمی نامیده می‌شوند (شکل ۱۷a-۱۸). بعد از لقاح، تقسیمات میتوزی اولیه، سیتوپلاسم زیگوت را بین سلول‌ها جداگانه تقسیم می‌کنند. بنابراین هسته این سلول‌ها در معرض عوامل تعیین کننده سیتوپلاسمی متفاوتی، بسته به اینکه سلول کدام قسمت از سیتوپلاسم زیگوت را دریافت کرده باشد، قرار می‌گیرد. ترکیب عوامل تعیین کننده سیتوپلاسمی به تعیین سرنوشت تکوینی سلول کمک می‌کند زیرا باعث تنظیم بیان ژن‌های سلول در طول مسیر تمایز سلولی می‌شود.

1- Cytoplasmic Determinants

مولکولی اتفاق می‌افتد. نتیجه تعیین مسیر کردن، یعنی همان تمایز سلولی قابل مشاهده، به وسیله بیان ژن‌های «پروتئین‌های اختصاصی بافتی»^۳ مشخص می‌شود. این پروتئین‌ها فقط در یک نوع سلول خاص ظاهر می‌شوند و به سلول ساختار و عملکرد منحصر به فرد می‌بخشند. اولین نشانه تمایز، ظهور mRNAهای مخصوص این پروتئین‌ها در سلول است. سرانجام، تمایز به صورت تغییراتی در ساختار سلولی، به وسیله میکروسکوپ قابل مشاهده است. در سطح مولکولی، همان طور که سلول‌های جدید از تقسیم پیش‌سازهایشان ایجاد می‌شوند، مجموعه مختلفی از ژن‌ها به ترتیب و به صورت تنظیم شده، بیان می‌شوند. در طول تمایز، تعدادی از مراحل بیان ژن تنظیم می‌شود که مرحله رونویسی از جمله مهم‌ترین این مراحل است. در یک سلول کاملاً تمایز یافته، رونویسی همچنان نقطه تنظیمی اصلی برای بیان ژن می‌باشد.

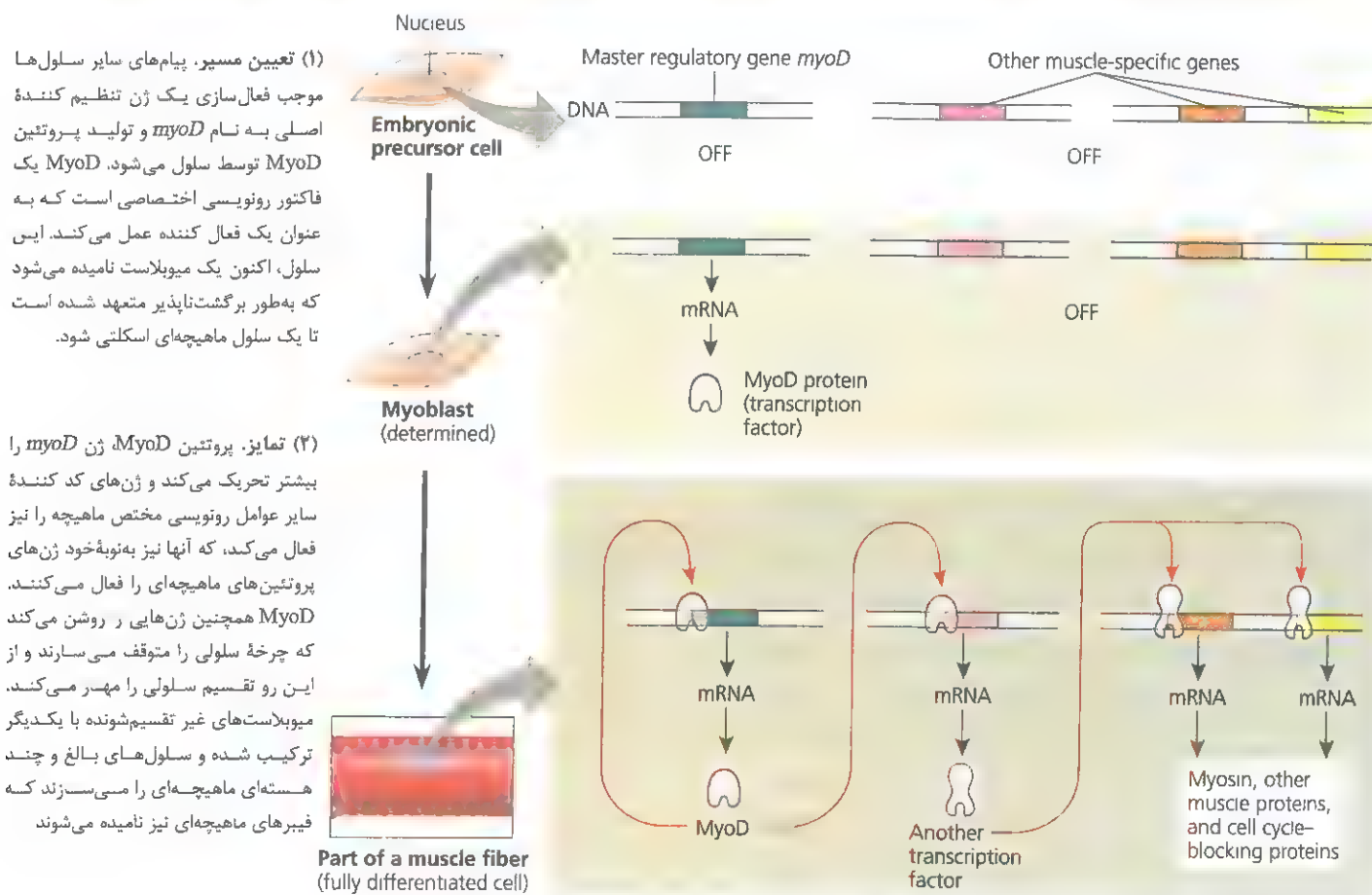
سلول‌های تمایز یافته برای تولید پروتئین‌های اختصاصی بافتی، تخصصی شده‌اند. برای مثال، در نتیجه تنظیم رونویسی، سلول‌های کبد برای ساخت آلبومین و سلول‌های عدسی برای ساخت کریستالین اختصاصی می‌شوند (شکل ۱۱-۱۸ را ببینید). سلول‌های ماهیچه اسکلتی در مهره‌داران، یک مثال دیگر هستند. هریک از این سلول‌ها، یک رشته بلند است که حاوی تعداد زیادی هسته درون یک غشای پلاسمایی منفرد می‌باشد. سلول‌های ماهیچه اسکلتی مقادیر بالایی از پروتئین‌های اختصاصی عضله یعنی میوزین و اک틴 دارند. همچنین دارای پروتئین‌های گیرنده غشایی هستند که پیام‌های سلول‌های عصبی را دریافت می‌کنند.

سلول‌های ماهیچه‌ای از سلول‌های پیش‌ساز جنینی ایجاد می‌شوند که پتانسیل این را دارند که به تعدادی از انواع سلولی، مانند سلول‌های غضروفی و چربی تکوین پیدا کنند ولی شرایط خاصی آنها را ملزم می‌کند تا به سلول‌های ماهیچه‌ای تمایز پیدا کنند. با وجود اینکه این سلول‌ها در زیر میکروسکوپ بدون تغییر به نظر می‌رسند، تعیین مسیر اتفاق افتاده است و آنها هم‌اکنون «میوبلاست»^۴ هستند. سرانجام، میوبلاست‌ها شروع به ساخت مقادیر بالای پروتئین‌های اختصاصی ماهیچه می‌کنند و به فرم بالغ، طویل و چند هسته‌ای سلول‌های ماهیچه اسکلتی تبدیل می‌شوند (شکل ۱۸-۱۸).

یک منبع اساسی دیگر برای اطلاعات تکوینی، محیطی است که اطراف یک سلول خاص را می‌گیرد. اهمیت این مسأله با زیاد شدن سلول‌های جنین، بیشتر و بیشتر می‌شود. تأثیرگذارترین عوامل، پیام‌هایی هستند که از سلول‌های دیگر در آن محدوده ارسال می‌شوند و با سلول تماس برقرار می‌کنند. این پیام‌ها شامل تماس با مولکول‌های سطحی سلول‌های همسایه و اتصال با فاکتورهای رشدی است که از سلول‌های مجاور ترشح شده‌اند. این پیام‌ها باعث تغییراتی در سلول‌های هدف می‌شوند. این فرایند «القاء» نامیده می‌شود (شکل ۱۷b-۱۸). مولکول‌هایی که این پیام‌ها را به درون سلول هدف می‌رسانند، گیرنده‌های سطحی سلول و سایر پروتئین‌هایی هستند که توسط ژن‌های خود جنین بیان شده‌اند. به طور کلی، مولکول‌های پیام‌رسان از طریق تغییر بیان ژن‌های یک سلول، آن را به یک مسیر تکوینی خاص هدایت می‌کنند که سرانجام به تغییرات سلولی قابل مشاهده‌ای می‌انجامد. بنابراین برهمکنش میان سلول‌های جنین باعث القای تمایز انواع مختلف سلولی می‌شود که سرانجام یک موجود زنده را می‌سازند.

تنظیم ترتیبی بیان ژن در طول تمایز سلولی

همان‌طور که بافت‌ها و اندام‌های یک جنین تکوین می‌یابند و سلول‌ها تمایز پیدا می‌کنند، این سلول‌ها به طور قابل توجهی از نظر ساختار و عملکرد متفاوت می‌شوند. این تغییرات قابل مشاهده در حقیقت نتیجه تاریخچه تکوینی سلولی هستند که از اولین تقسیم میتوزی زیگوت شروع می‌شود. ابتدایی‌ترین تغییراتی که سلول را در مسیر اختصاصی شدن قرار می‌دهند، بسیار دقیق هستند و تنها در سطح مولکولی ظاهر می‌شوند. زمانی که زیست‌شناسان اطلاعات زیادی در مورد تغییرات مولکولی در جنین نداشتند، اصطلاح تعیین مسیر کردن^۲ را برای اشاره کردن به این تغییرات که باعث تمایز قابل مشاهده یک سلول می‌شوند، ابداع کردند. زمانی که نوع یک سلول تعیین مسیر شود، آن سلول به طور غیرقابل بازگشتی به سوی سرنوشت نهایی خود حرکت می‌کند. اگر چنین سلولی به صورت آزمایشگاهی در جای دیگری از جنین قرار بگیرد، همچنان به همان نوع سلولی که سرنوشت آن بوده است تمایز می‌یابد. امروزه ما می‌دانیم که تعیین مسیر کردن، به وسیله تغییرات



شکل ۱۸-۱۸ تعیین مسیر و تمایز سلول‌های ماهیچه‌ای. سلول‌های ماهیچه اسکلتی در نتیجه تغییر در بیان ژن،

از سلول‌های جنینی تشکیل می‌شوند (در این شکل، فرایند فعال‌سازی ژن بسیار ساده شده است).

چه می‌شد اگر؟ اگر جهش در ژن *myoD* رخ دهد و در نتیجه، پروتئین *myoD* ای ایجاد شود که نتواند ژن *myoD* را فعال

کند، چه اتفاقی می‌افتد؟

برای درک بیشتر این التزام در تمایز سلول ماهیچه‌ای، بیایید روی یک ژن تنظیم‌کننده اصلی به نام *myoD* تمرکز کنیم (شکل ۱۸-۱۸ را ببینید). این ژن، پروتئین *MyoD* را رمز می‌کند. این پروتئین یک عامل رونویسی می‌باشد که به قطعات کنترلی خاصی موجود در افزاینده چندین ژن هدف متصل می‌شود و بیان آنها را تحریک می‌کند. برخی از ژن‌های هدف *MyoD*، عوامل رونویسی اختصاصی ماهیچه دیگری را رمز می‌کنند. *MyoD* همچنین بیان ژن خودش را هم تحریک می‌کند و بنابراین اثرش برای حفظ سلول در حالت تمایز یافته، دائمی می‌شود. احتمالاً تمام ژن‌هایی که به وسیله *MyoD* فعال می‌شوند، قطعات کنترلی افزاینده‌ای دارند که *MyoD* آنها را تشخیص می‌دهد و بنابراین به صورت هماهنگ کنترل می‌شوند. سرانجام، عوامل رونویسی ثانویه، ژن‌هایی را فعال می‌کنند که مسئول رمز کردن پروتئین‌هایی مانند اکترین و میوزین هستند. این پروتئین‌ها خواص منحصر به فرد سلول ماهیچه اسکلتی را به آن می‌بخشند.

محققان میوبلاست‌ها را کشت داده‌اند و آنها را با تکنیک‌های بیولوژی مولکولی، که در فصل ۲۰ در مورد آنها خواهید آموخت، آنالیز کرده‌اند و دریافته‌اند که چه چیزی در سطح مولکولی در طول تعیین مسیر سلول ماهیچه‌ای اتفاق می‌افتد. در یک سری از آزمایش‌ها، آنها ژن‌های مختلفی را جدا کردند و شرایطی را فراهم آوردند که هریک در سلول‌های جنینی پیش‌ساز جداگانه‌ای بیان شوند. سپس تمایز به میوبلاست‌ها و سلول‌های ماهیچه‌ای را در این سلول‌ها بررسی کردند. به این وسیله، آنها ژن‌هایی را یافتند که ژن‌های تنظیم‌کننده اصلی^۱ نامیده می‌شوند و محصولات پروتئینی آنها سلول را برای تبدیل شدن به سلول ماهیچه‌ای ملزم می‌کنند. در مورد سلول‌های ماهیچه‌ای، پایه مولکولی تعیین مسیر، بیان یک یا چند عدد از این ژن‌های تنظیم‌کننده اصلی می‌باشد.

1- Master regulatory genes

و سلول‌هایی که از آن ایجاد می‌شوند، در آینده چگونه به پیام‌ها و مولکولی پاسخ می‌دهند.

در طول نیمه اول قرن بیستم، جنین‌شناسان کلاسیک مشاهدات کالبدشناسی دقیقی از تکوین جنینی بسیاری از گونه‌ها فراهم آوردند و آزمایش‌هایی انجام دادند که در آنها بافت‌ها و جنینی را دست‌کاری می‌کردند. با این‌حال، این تحقیقات کم‌زمنه‌ساز درک مکانیسم‌های تکوین شدند، مولکول‌های اختصاصی را که تکوین را هدایت می‌کنند شناسایی نکردند و همچنین نتوانستند طرز ایجاد قالب‌ها را مشخص کنند.

سپس، در دهه ۱۹۴۰، دانشمندان با استفاده از روش ژنتیکی مطالعه جهش‌یافته‌ها - تکوین مگس سرکه دروزوفیلا را بررسی کردند. این روش موفقیت چشم‌گیری به‌دست آورد. این مطالعه نشان داده‌اند که ژن‌ها تکوین را کنترل می‌کنند، و باعث شناخت نقش کلیدی مولکول‌های خاص در تعیین مکان سلول‌ها و هدایت تمایز شدند. با جمع کردن روش‌های آناتومیک، ژنتیک و بیوشیمیایی برای مطالعه تکوین دروزوفیلا، محققان توانستند اصول تکوین را که بسیاری گونه‌ها از جمله انسان، شایع هستند، کشف کنند.

چرخه زندگی دروزوفیلا

مگس سرکه و سایر بندپایان یک ساختار قسمت‌بندی‌شده شامل مجموعه منظمی از قطعات دارند. این قطعات، سه قسم اصلی بدن را می‌سازند: سر، سینه (قسمت میانی بدن که بال‌ها پاها از آن خارج می‌شوند) و شکم (شکل ۱۹a-۱۸). مانند سایر جانوران دارای تقارن دوطرفه، دروزوفیلا یک محور جلویی-عقبی (سر به دم)، یک محور پشتی-شکمی (پشت به شکم) و یک محور چپ-راست دارد. در دروزوفیلا، عوامل تعیین‌کننده سیتوپلاسم که در تخم غریبار قرار دارند، اطلاعات موقعیتی را برای محورهای جلویی-عقبی و پشتی-شکمی حتی قبل از لقاح فراهم می‌کنند. ما در اینجا روی مولکول‌هایی که در تعیین محور جلویی-عقبی نقش دارند، تمرکز می‌کنیم.

تخمک دروزوفیلا در تخمدان دروزوفیلای ماده تشکیل می‌شود و در آنجا با سلول‌های تخمدانی به نام سلول‌های پرستار و سلول‌ها فولیکولی احاطه می‌گردد (شکل ۱۹b-۱۸، بالا). این سلول‌ها پشتیبان، تخمک را با مواد غذایی، mRNA و مواد دیگری که برای تکوین نیاز دارد، تغذیه می‌کنند و پوسته تخمک را می‌سازند. به از لقاح و گذاشته شدن تخم، تکوین جنینی یک لارو بندبند ایجاد می‌کند که وارد سه مرحله لاروی می‌شود. سپس در فرایندی شبیه آن، لارو مگس یک پيله می‌سازد و در آن به مگس بالغ که در شکل ۱۹a-۱۸ نشان داده شده است، تبدیل می‌شود.

اطلاق ژن تنظیم‌کننده اصلی برای *myoD* مناسب است. زیرا تحقیقات نشان داده‌اند که این پروتئین حتی قادر است سلول‌های غیرماهیچه‌ای کاملاً تمایز یافته، مانند سلول‌های چربی و کبدی را به سلول‌های ماهیچه‌ای تبدیل کند. چرا این ژن در «تمام» انواع سلول‌ها کار نمی‌کند؟ یک توضیح قابل قبول این است که فعال شدن ژن‌های اختصاصی ماهیچه‌ای، تنها به *MyoD* وابسته نیست بلکه به «ترکیب» خاصی از پروتئین‌های تنظیم‌کننده نیاز دارد. پروتئین‌هایی که بعضی از آنها در سلول‌هایی که به *MyoD* پاسخ نمی‌دهند، وجود ندارند. تمایز و تعیین مسیر بافت‌های دیگر هم احتمالاً به شکل مشابهی صورت می‌پذیرد.

ما اکنون دیده‌ایم که چگونه برنامه‌های متفاوت برای بیان ژن که در سلول تخم فعال می‌شوند می‌توانند سلول‌ها و بافت‌های تمایز یافته ایجاد کنند. ولی برای اینکه بافت‌ها به‌صورت کارآمد در یک موجود زنده عمل کنند، لازم است که طرح بدنی^۱ موجود زنده، یعنی ساختار سه‌بعدی کلی آن، تعیین شود و به فرایند تمایز اضافه گردد. در ادامه، ما پایه مولکولی ایجاد طرح بدنی را بررسی خواهیم کرد و از دروزوفیلا^۲ (مگس سرکه) به‌عنوان مثال استفاده می‌کنیم.

قالب‌بندی: ساختن طرح بدنی

عوامل تعیین‌کننده سیتوپلاسمی و پیام‌های القاگر، هر دو برای تکوین یک آرایش فضایی که در آن بافت‌ها و اندام‌های یک موجود زنده در محل اصلی خود قرار می‌گیرند، همکاری می‌کنند. این فرایند قالب‌بندی^۳ نام دارد.

قالب‌بندی در جانوران در جنین ابتدایی شروع می‌شود، هنگامی که محورهای اصلی جانور ایجاد می‌شوند. قبل از اینکه ساختن یک ساختمان جدید شروع شود، محل جلو، پشت و کناره‌های آن تعیین می‌شوند. به همین شکل، قبل از اینکه بافت‌ها و اندام‌های یک جانور دارای تقارن دو طرفی ظاهر شوند، مکان نسبی سر و دم حیوان، چپ و راست، و جلو و عقب آن مشخص می‌شود. بنابراین سه محور اصلی بدن ایجاد می‌شوند. راهنماهای مولکولی که قالب‌بندی را کنترل می‌کنند، مجموعه اطلاعات موقعیتی^۴ نامیده می‌شوند و به‌وسیله عوامل تعیین‌کننده سیتوپلاسمی و پیام‌های القاگر فراهم می‌شوند (شکل ۱۷-۱۸ را ببینید). این راهنماها، مکان یک سلول را نسبت به محورهای بدن و سلول‌های مجاور تعیین می‌کنند و مشخص می‌کنند که یک سلول

1- Body plan

2- *Drosophila*

3- Pattern formation

4- Positional information

آنالیز ژنتیکی تکوین اولیه:

تحقیق علمی

ادوارد لوئیس^۱، یک زیست‌شناس آمریکایی بود که در دهه ۱۹۴۰ برای اولین بار ارزش روش ژنتیکی را در مطالعه تکوین جنینی در دروزوفیلا نشان داد. لوئیس مگس‌های جهش‌یافته عجیبی را مطالعه کرد که نقایص تکوینی داشتند که باعث ایجاد بال‌های اضافه یا پاهای ناهجا در آنها می‌شد (شکل ۲۰-۱۸). او جهش‌ها را در نقشه ژنتیکی مگس، مکان‌یابی کرد، بنابراین توانست ناهنجاری‌های تکوینی را به ژن‌های خاصی ارتباط دهد. این تحقیق، اولین مدارک قطعی را برای این نظریه که ژن‌ها فرایندهای تکوینی را کنترل می‌کنند، فراهم کرد. ژن‌هایی که لوئیس کشف کرد «ژن‌های هومئوتیک»^۲ نامیده می‌شوند و قالب‌بندی را در مراحل انتهایی جنینی، لاروی و مگس بالغ کنترل می‌کنند.

در مورد قالب‌بندی در مراحل ابتدایی تکوین جنین تا ۳۰ سال بعد یافته جدیدی به‌دست نیامد تا اینکه دو محقق آلمانی به‌نام کریستین ولهارد^۳ و اریک ویششاس^۴، «تمام» ژن‌هایی که در دروزوفیلا تشکیل بند را تحت تأثیر قرار می‌دهند، شناسایی کردند.



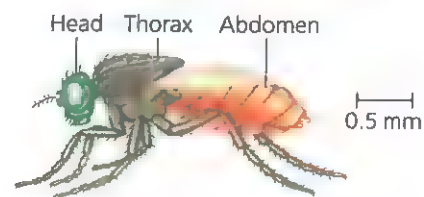
شکل ۲۰-۱۸

قالب‌بندی غیرطبیعی در دروزوفیلا

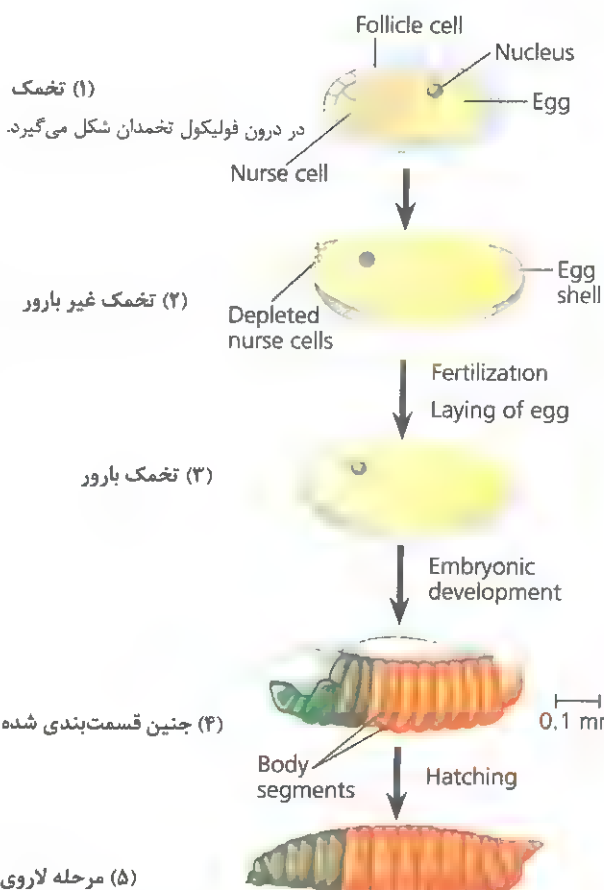
جهش در ژن‌های تنظیم‌کننده خاصی به نام ژن‌های هومئوتیک باعث قرار گرفتن ناهجای ساختمان‌های یک جانور می‌شود. این تصاویر، سر یک مگس طبیعی که یک جفت آنتن کوچک دارد را با نوع جهش‌یافته هومئوتیک که یک جفت پا در محل آنتن دارد، مقایسه می‌کنند.



- 1- Edward B. Lewis
- 2- Homeotic genes
- 3- Christiane Nüsslein-Volhard
- 4- Eric Wieschaus



(a) بالغ. مگس بالغ دارای ساختار قسمت‌بندی شده است، و قطعات متعدد، سه قسمت اصلی بدن را می‌سازند - سر، سینه و شکم. محورهای بدن توسط فلش‌ها نشان داده شده‌اند.



(b) تکوین از تخمک تا لارو. (۱) تخمک زرد رنگ توسط سلول‌های دیگری احاطه شده است که ساختاری به‌نام فولیکول را در درون یکی از تخمدان‌های مادر می‌سازند. (۲) سلول‌های پرستار همچنان که چروکیده می‌شوند و مواد غذایی و mRNA لازم برای تکوین تخمک را تأمین می‌کنند. تخمک رشد کرده و بزرگ‌تر می‌شود. سرانجام، تخمک بالغ پوسته تخمکی که توسط سلول‌های فولیکولی ترشح شده بود را پر می‌کند. (۳) این تخمک در درون بدن مادر لقاح یافته و سپس گذاشته می‌شود (مادر تخم‌گذاری می‌کند). (۴) تکوین جنینی شکل می‌گیرد. (۵) یک لارو در سه مرحله به‌وجود می‌آید. مرحله سوم یک پیل (نشان داده نشده است) شکل می‌گیرد، که لارو در درون آن به مگس بالغ تبدیل می‌شود که در (a) نشان داده شده است.

شکل ۱۹-۱۸ مراحل تکوینی کلیدی در چرخه زندگی دروزوفیلا.

محقق برای کشفیات خود، در سال ۱۹۹۵ برندهٔ جایزهٔ نوبل شدند. بیابید در ادامه ژن‌هایی را که ولهارد، ویشهاس و همکارانش برای عوامل تعیین‌کنندهٔ سیتوپلاسمی یافتند بررسی کنیم. این عوامل توسط مادر در سلول تخم قرار می‌گیرند و قالب اولیهٔ جنین را از طریق تنظیم بیان ژن در مناطق مختلف بدن جنین اولیه تعیین می‌کنند.

استقرار محور

همان‌طور که قبلاً اشاره کردیم، عوامل تعیین‌کنندهٔ سیتوپلاسمی داخل تخم، موادی هستند که به‌صورت اولیهٔ محورهای بدن دروزوفیلا را برقرار می‌کنند. این مواد توسط ژن‌های مادری رمز می‌شوند. این ژن‌ها را با توجه به عملکردشان ژن‌های اثرگذار مادری می‌نامند. یک ژن اثرگذار مادری^۲ ژنی است که اگر دچار جهش شود، صرف نظر از اینکه ژنوتیپ خود جنین چه باشد، یک فنوتیپ جهش‌دار ایجاد می‌کند. در مورد تکوین مگس سرکه، mRNA یا محصولات پروتئینی ژن‌های اثرگذار مادری، در حالی که تخم هنوز در تخمدان مادر است، در آن قرار می‌گیرند. اگر مادر در این ژن‌ها دچار جهش شود، یک محصول ژنی معیوب ایجاد می‌کند، یا هیچ محصولی ایجاد نمی‌کند. بنابراین تخم‌های آن معیوب هستند و وقتی این تخم‌ها بارور شوند نمی‌توانند به درستی تکوین پیدا کنند. چون این ژن‌ها، جهت‌گیری (قطبیت) تخم و متعاقباً مگس را کنترل می‌کنند، «ژن‌های قطبیت - تخم»^۳ هم نامیده می‌شوند. گروهی از این ژن‌ها، محور جلویی - عقبی و یک گروه دیگر، محور پشتی - شکمی را ایجاد می‌کنند، همانند جهش‌های ایجاد شده در ژن‌های بندسازی، جهش‌های ایجاد شده در ژن‌های اثرگذار مادری هم به‌کلی باعث مرگ جنین می‌شوند.

بی‌کوئید^۴: یک ژن ریخت‌زا^۵ که ساختار سر را تعیین می‌کند
برای اینکه ببینیم ژن‌های اثرگذار مادری چگونه محورهای بدن را تعیین می‌کنند، روی یکی از این ژن‌ها به نام بی‌کوئید تمرکز می‌کنیم. کلمهٔ بی‌کوئید به معنی «دو دم» می‌باشد. جنینی که مادرش یک ژن بی‌کوئید جهش‌یافته دارد، نیمهٔ جلویی بدنش را نخواهد داشت، در عوض ساختارهای عقبی در هر دو انتها تشکیل می‌دهد (شکل ۲۱-۱۸). این فنوتیپ برای ولهارد و همکارانش پیشنهاد کرد که محصول ژن بی‌کوئید مادری، برای ساخته شدن

این پروژه به سه دلیل بسیار مشکل بود. نخست، تعداد زیاد ژن‌های دروزوفیلا بود که امروزه در حدود ۱۳۷۰۰ عدد شناسایی شده است. ژن‌هایی که روی بندسازی تأثیر دارند، مانند چند سوزن در انبار کاه هستند یا اینکه آنقدر متعدد و متنوعند که ممکن است محققان از بررسی آنها عاجز باشند. دوم، جهش‌هایی که باعث تغییر چنان فرایند با اهمیتی یعنی بندبند شدن می‌شوند، مطمئناً کشندهٔ جنینی^۱ هستند. این جهش‌ها باعث مرگ در مرحلهٔ جنینی یا لاروی می‌شوند، چون موجوداتی که دچار جهش کشنده می‌شوند هرگز تولیدمثل نمی‌کنند، نمی‌توان آنها را برای ادامهٔ مطالعه مورد آمیزش قرار داد. محققان با این مشکل به این نحو کنار آمدند که به‌دنبال جهش‌های مغلوبی گشتند که بتوانند در مگس‌های هتروزیگوس منتشر شوند. سوم، عوامل تعیین‌کنندهٔ سیتوپلاسمی که در شکل‌گیری محور نقش دارند، بنابراین محققان می‌دانستند که باید علاوه بر ژن‌های جنین، ژن‌های مادر را هم بررسی کنند. ما در مورد ژن‌های مادری بعداً بحث خواهیم کرد و فعلاً روی شکل‌گیری محور جلویی - عقبی در تخم در حال تکوین تمرکز می‌کنیم.

ولهارد و ویشهاس تحقیقات خود را با قرار دادن مگس‌ها در معرض یک مادهٔ شیمیایی جهش‌زا که گامت‌های مگس را تحت تأثیر قرار می‌داد، شروع کردند. آنها مگس‌های جهش‌دار شده را با هم آمیزش دادند و زاده‌های آنها را از نظر وجود جنین‌های مرده یا لاروهای با بندسازی غیرطبیعی یا سایر نقایص بررسی کردند. برای مثال، برای یافتن ژن‌هایی که محور جلویی - عقبی را ایجاد می‌کنند، به‌دنبال جنین‌ها یا لاروهای گشته‌اند که انتهای غیرطبیعی، مانند دو سر یا دو دم، داشته باشند و پیش‌بینی کردند که این ناهنجاری‌ها از جهش‌های ایجاد شده در ژن‌های مادری نشأت می‌گیرد که برای شکل گرفتن طبیعی انتهای سری یا دمی فرزندان لازم هستند.

با استفاده از این روش، ولهارد و ویشهاس سرانجام ۱۲۰۰ ژن اساسی برای قالب‌بندی در طول تکوین جنینی یافتند. از این تعداد، ۱۲۰ عدد برای بندسازی طبیعی ضروری بودند. در طول سال‌های بعدی، این محققان توانستند ژن‌های بندسازی را براساس عملکرد کلی‌شان دسته‌بندی کنند تا بتوانند آنها را مکان‌یابی نموده و تعداد زیادی از آنها را برای مطالعات بعدی در آزمایشگاه کلون کنند. نتیجه، یک درک دقیق مولکولی از مراحل اولیهٔ قالب‌بندی در دروزوفیلا بود.

وقتی نتایج ولهارد و ویشهاس با کارهای قبلی لوئیس ترکیب شد، یک تصویر منسجم از تکوین دروزوفیلا پدیدار گشت. هر سه

2- Maternal effect gene
3- Egg-polarity genes
4- Bicoid
5- Morphogen
6- Two-tailed

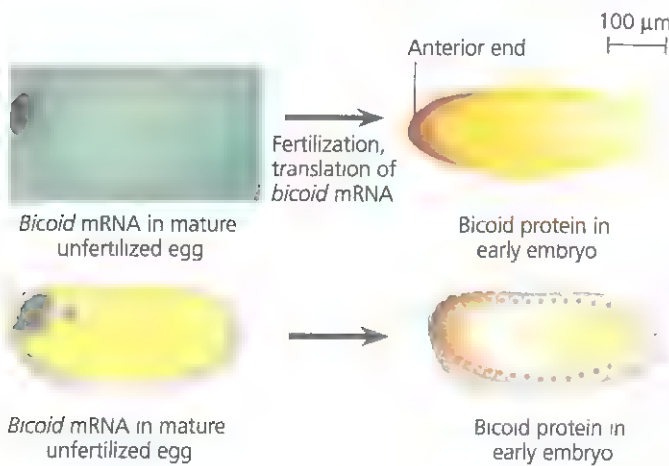
1- Embryonic lethals

پژوهش

شکل ۲۲-۱۸

آیا بی کوئید، یک ریخت‌زا است که انتهای جلویی مگس سرکه را تعیین می‌کند؟

آزمایش: کریستین ولهارد و همکارانش در آزمایشگاه زیست‌شناسی مولکولی در آلمان، با استفاده از رویکردی ژنتیکی برای مطالعه تکوین دروزوفیلا، جنین‌ها و لاروهای بسیاری با نقایصی در الگوهای بدنی به دست آوردند که بعضی از آنها به دلیل جهش‌هایی در ژن‌های مادری بود. یکی از چنین ژن‌هایی، بی کوئید به معنی «دارای دو دم» نامیده شد زیرا جهش در آن باعث ایجاد لاروهای بی دو دم و بدون سر می‌شود. محققان این فرضیه را آرایه کردند که بی کوئید به‌طور طبیعی، ریخت‌زایی را رمز می‌کند که انتهای سری (جلویی) جنین را مشخص می‌کند. برای آزمودن این فرضیه، آنها از تکنیک‌هایی مولکولی استفاده کردند تا مشخص کنند که mRNA و پروتئین رمز شده توسط این ژن، در کدام بخش از تخم بارور شده و جنین ابتدایی یافت می‌شوند.



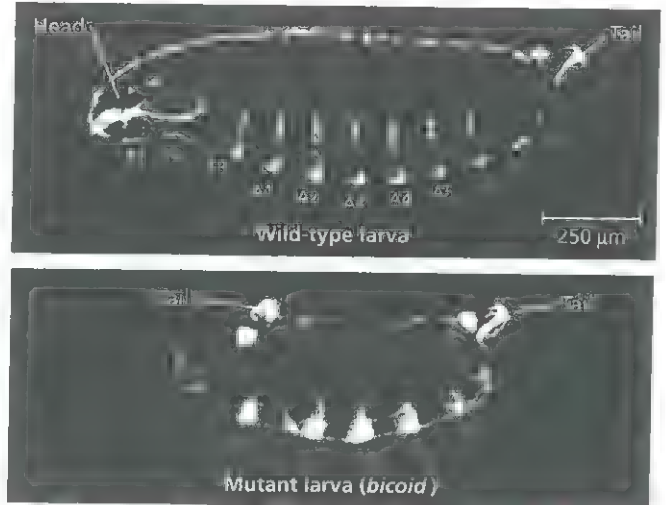
نتایج: mRNA بی کوئید (آبی تیره) در انتهای جلویی تخم بارور شده متمرکز یافت. سپس طی تکوین، پروتئین بی کوئید در سلول‌هایی در انتهای جلویی جنین، مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج از این فرضیه حمایت کردند که پروتئین بی کوئید یک ریخت‌زا است که تشکیل ساختارهای اختصاصی سر را مشخص می‌کند.

چه می‌شد اگر؟ اگر این فرضیه درست است، پیش‌بینی کنید اگر شما mRNA بی کوئید را وارد انتهای جلویی تخم یک مگس ماده که دارای ژن بی کوئید جهش یافته و غیر فعال است می‌کردید، چه اتفاقی می‌افتاد.

مختلف جنین ابتدایی تزریق می‌کردند. پروتئینی که از ترجمه این mRNAها ساخته شد، ساختمان‌های جلویی را در محل تزریق ایجاد کرد.

مطالعه بی کوئید به چندین دلیل یک تحقیق خارق‌العاده بود. اول اینکه، باعث شناسایی یک پروتئین خاص شد که برای ابتدایی‌ترین مراحل قالب‌بندی جنین لازم است. بنابراین به ما کمک کرد تا بفهمیم چگونه قسمت‌های مختلف تخم، سلول‌هایی را ایجاد می‌کنند که وارد مسیرهای تکوینی مختلفی می‌شوند. دوم، دانسته‌های ما را در مورد نقش اساسی مادر در مراحل اولیه تکوین جنینی، افزایش داد. (همان‌طور که یک زیست‌شناس تکوینی در



شکل ۲۱-۸ اثر ژن بی کوئید بر روی تکوین دروزوفیلا. یک لارو مگس سرکه وحشی دارای یک سر، سه قطعه سینه‌ای (T)، هشت قطعه شکمی (A) و یک دم است. لاروی که مادر آن دارای دو آل جهش یافته از ژن بی کوئید است دارای دو دم است و فاقد تمامی ساختارهای جلویی می‌باشد (LM).

انتهای جلویی بدن جنین و مگس ضروری است. این فرضیه، که فرضیه گرادیان مورفوژن^۱ (شیب غلظت مواد ریخت‌زا) نامیده می‌شود، یک مثال اختصاصی است که اولین بار حدود یک قرن پیش توسط جنین‌شناسان مطرح شد. طبق این فرضیه، شیب غلظت موادی که «مورفوژن» (مواد ریخت‌زا) نامیده می‌شوند، محورهای بدن جنین و سایر خصوصیات شکلی آن را می‌سازند.

فن‌آوری DNA و سایر روش‌های بیوشیمیایی جدید محققان را قادر ساخت تا این فرضیه را که در حقیقت محصول ژن بی کوئید ریخت‌زایی است که انتهای جلویی مگس را تعیین می‌کند، بررسی کنند. اولین سؤالی که آنها مطرح کردند این بود که آیا mRNA و پروتئین‌های محصول این ژن‌ها در محلی از تخم قرار می‌گیرد که با فرضیه هماهنگ باشد؟ آنها دیدند همان‌طور که فرضیه پیش‌بینی کرده بود، mRNAهای بی کوئید در جلویی‌ترین نقطه تخم بالغ به شدت تجمع یافته‌اند (شکل ۲۲-۱۸). بعد از بارور شدن تخم، mRNAها به پروتئین ترجمه می‌شوند. سپس پروتئین بی کوئید از انتهای جلویی به انتهای عقبی انتشار می‌یابد و باعث ایجاد یک شیب غلظت پروتئینی در جنین ابتدایی می‌شود، به‌طوری‌که بیشترین غلظت پروتئین در انتهای جلویی جنین می‌باشد. این نتایج با این فرضیه که پروتئین بی کوئید مسئول ایجاد انتهای جلویی مگس است، هم‌خوانی دارند. دانشمندان برای اینکه آزمایش را اختصاصی‌تر کنند، mRNA بی کوئید خالص را به قسمت‌های

۵-۱۸ سرطان از تغییرات ژنتیکی که کنترل چرخه سلولی

را تحت تأثیر قرار می‌دهند، ناشی می‌شود

در فصل ۱۲، ما سرطان را به عنوان مجموعه‌ای از بیماری‌ها شناختیم که در آنها سلول‌ها از فرایندهای تنظیمی که به صورت طبیعی رشدشان را محدود می‌نمایند، فرار می‌کنند. حال که پایه مولکولی بیان ژن و تنظیم آن را بررسی کرده‌ایم، آماده‌ایم تا به سرطان به طور دقیق تری نگاه کنیم. سیستم‌های تنظیم ژنی که در سرطان دچار مشکل می‌شوند همان‌هایی هستند که نقش بسیار مهمی در تکوین جنینی، پاسخ ایمنی و بسیاری از فرایندهای زیستی دیگر دارند. بنابراین تحقیقات روی پایه مولکولی سرطان از مطالعات در سایر رشته‌های زیست‌شناسی هم سود برده است.

انواعی از ژن‌ها که با سرطان در ارتباطند

ژن‌هایی که به صورت طبیعی رشد و تقسیم سلول را در طول چرخه سلولی تنظیم می‌کنند، شامل ژن‌های عوامل رشد، گیرنده‌های آنها و مولکول‌های داخل سلولی مربوط به مسیرهای پیام‌رسانی هستند. (برای مرور چرخه سلول، فصل ۱۲ را ببینید.) جهش‌هایی که هریک از این ژن‌ها را در سلول‌های سوماتیک (بدنی) تغییر دهند می‌توانند سرطان ایجاد کنند. عامل چنان تغییری می‌تواند یک جهش خودبه‌خودی تصادفی باشد. با این حال، بیشتر جهش‌های مولد سرطان از اثرات محیطی، مانند سرطان‌زاهای شیمیایی، اشعه X و سایر اشعه‌های با انرژی بالا و بعضی ویروس‌های خاص ناشی می‌شوند.

تحقیقات روی سرطان باعث کشف ژن‌های ایجادکننده سرطان به نام آنکوژن‌ها^۱ (از کلمه یونانی انکو به معنی تومور) شد که در ویروس‌های خاصی وجود دارند. پس از آن، ژن‌های مشابه با این آنکوژن‌ها، در ژنوم انسان‌ها و حیوانات یافت شد. این نسخه‌های طبیعی ژن‌های سلولی که پروتو - آنکوژن‌ها^۲ نامیده می‌شوند، مسئول رمز کردن پروتئین‌هایی هستند که رشد طبیعی سلول و تقسیم آن را تحریک می‌کنند.

چگونه ممکن است یک پروتو - آنکوژن، یک ژن که عملکرد اساسی در سلول‌های طبیعی دارد، تبدیل به آنکوژنی شود که سرطان ایجاد می‌کند؟ به طور کلی، آنکوژن از یک تغییر ژنتیکی ایجاد می‌شود که باعث افزایش در مقدار محصول پروتئینی پروتو - آنکوژن یا افزایش فعالیت درونی هر مولکول پروتئینی می‌گردد. تغییرات ژنتیکی که پروتو - آنکوژن‌ها را به آنکوژن تبدیل می‌کنند

مورد آن گفته است، «مادر به جنین می‌گوید کدام راه درست است.» و در آخر، این اصل که شیب غلظت ریخت‌زاهها (مواد شکل‌زا) می‌توانند قطبیت و مکان را برای جنین تعیین کنند، به عنوان یک مفهوم تکوینی کلیدی برای تعداد زیادی از گونه‌ها شناخته شد، درست همان‌طور که جنین‌شناسان در مورد آن فکر می‌کردند.

در دروزوفیلا، اختلاف غلظت پروتئین‌های خاصی که انتهای جلویی و عقبی را تعیین می‌کنند، مسئول ایجاد محور پشتی - شکمی هم می‌باشند. زمانی که این مگس رشد می‌کند به مرحله‌ای می‌رسد که این برنامه جنینی بیان ژن به پایان می‌رسد و mRNAهای مادری بایستی تجزیه شوند. در ادامه، اطلاعات موقعیتی که به طور بسیار دقیق عمل می‌کنند، باعث ساخت تعداد خاصی بند با جهت‌گیری مناسب می‌شوند و سرانجام شکل‌گیری ساختارهای اختصاصی هر بند را راه‌اندازی می‌کنند. اگر ژن‌هایی که در این مرحله آخر عمل می‌کنند غیرطبیعی باشند، شکل مگس بالغ همان‌طور که در تصویر ۲۰-۱۸ دیدید غیرطبیعی خواهد بود.

در این قسمت، ما دیدیم که چگونه یک برنامه هدایت‌شده دقیق از تنظیم ترتیبی ژن‌ها، باعث تبدیل شدن یک تخم بارور به یک موجود پرسلولی می‌شود. این برنامه به دقت بین روشن شدن ژن‌ها برای تمایز در مکان مناسب و خاموش شدن سایر ژن‌ها در تعادل است. حتی زمانی که یک موجود زنده کاملاً تکوین یافته باشد تنظیم بیان ژن با همان روش دقیق، ادامه پیدا می‌کند. در قسمت آخر این فصل ما خواهیم دید که این تنظیم چقدر دقیق است و چگونه تغییرات خاص در بیان یک یا چند ژن باعث ایجاد سرطان می‌شود.

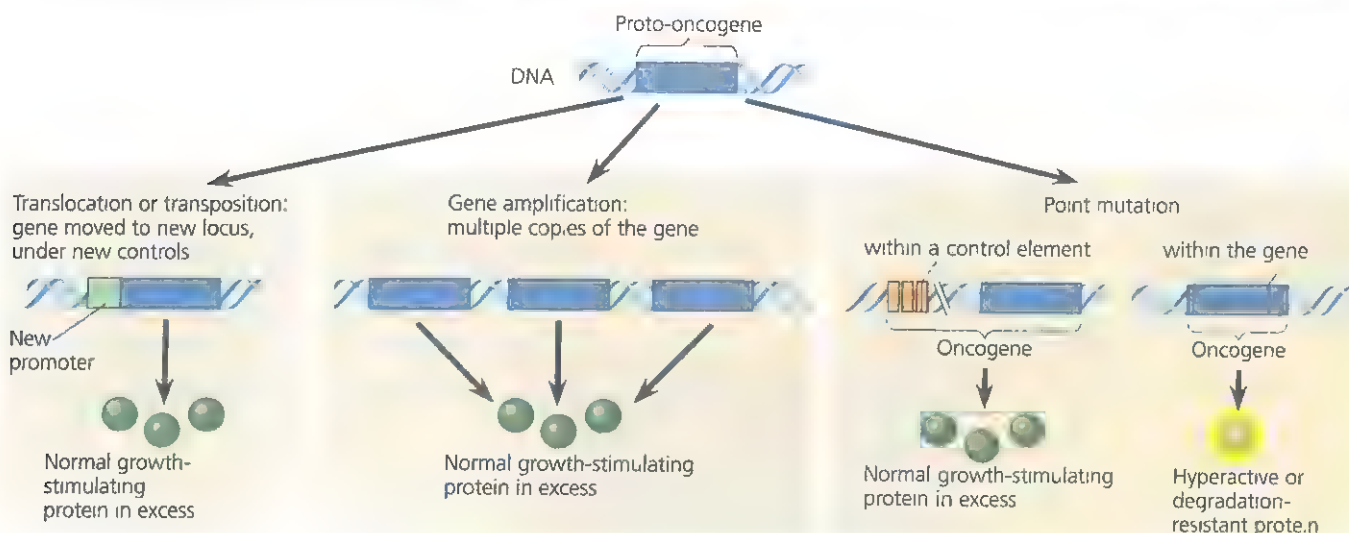
پرسش‌های مبحث ۴-۱۸

- همان‌طور که در فصل ۱۲ آموختید، میتوز، دو سلول دختر ایجاد می‌کند که از نظر ژنتیکی با سلول والد یکسانند. با این حال، شما که حاصل تعداد زیادی تقسیم میتوز هستید از سلول‌های مشابه تشکیل نشده‌اید، چرا؟
- مولکول‌های پیام‌رسان که از یک سلول جنینی آزاد می‌شوند می‌توانند باعث ایجاد تغییرات در سلول‌های مجاور شوند بدون اینکه داخل آنها بروند. چگونه؟
- چرا ژن‌های تأثیرگذار مادری در مگس سرکه، ژن‌های قطبیت - تخم هم نامیده می‌شوند؟

۴. چه می‌شود اگر؟ در مستطیل موجود در شکل ۱۷b ۱۸ سلول بایینی در حال ساخت مولکول‌های پیام‌رسان است، درحالی که سلول بالایی گیرنده‌های پیام‌رسان را بیان می‌کند. با توجه به مقوله تنظیم ژن، توضیح دهید که چگونه این دو سلول ممکن است فعالیت‌های متفاوتی داشته باشند؟

1- Oncogenes
2- Proto-oncogenes

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید



◀ شکل ۲۳-۱۸ تغییرات ژنتیکی که می‌توانند پروتو-انکوژن را به انکوژن تبدیل کنند.

«ژن‌های سرکوب‌گر تومور»^۱ نامیده می‌شوند زیرا پروتئین‌هایی را رمز می‌کنند که از رشد کنترل‌نشده سلول جلوگیری به عمل می‌آورند. هر جهشی که فعالیت طبیعی پروتئین‌های سرکوب‌گر تومور را کاهش دهد، به شروع شدن سرطان کمک می‌کند، زیرا در نبود سرکوب، رشد تحریک می‌شود.

محصولات پروتئینی ژن‌های سرکوب‌گر تومور، عملکردهای متعددی دارند. بعضی از پروتئین‌های سرکوب‌گر تومور به صورت طبیعی، DNA آسیب‌دیده را ترمیم می‌کنند، بنابراین از تجمع جهش‌های سرطان‌زا در سلول جلوگیری به عمل می‌آورند. سایر پروتئین‌های سرکوب‌گر تومور، چسبندگی سلول‌ها به یکدیگر و به ماتریکس خارج‌سلولی را کنترل می‌کنند. چسبندگی مناسب سلولی برای بافت‌های طبیعی حیاتی است و معمولاً در سرطان‌ها دچار مشکل می‌شود. انواع دیگری از پروتئین‌های سرکوب‌گر تومور از اجزای مسیرهای پیام‌رسانی سلولی هستند که چرخه سلولی را مهار می‌کنند.

تداخل با مسیرهای طبیعی پیام‌رسانی سلولی

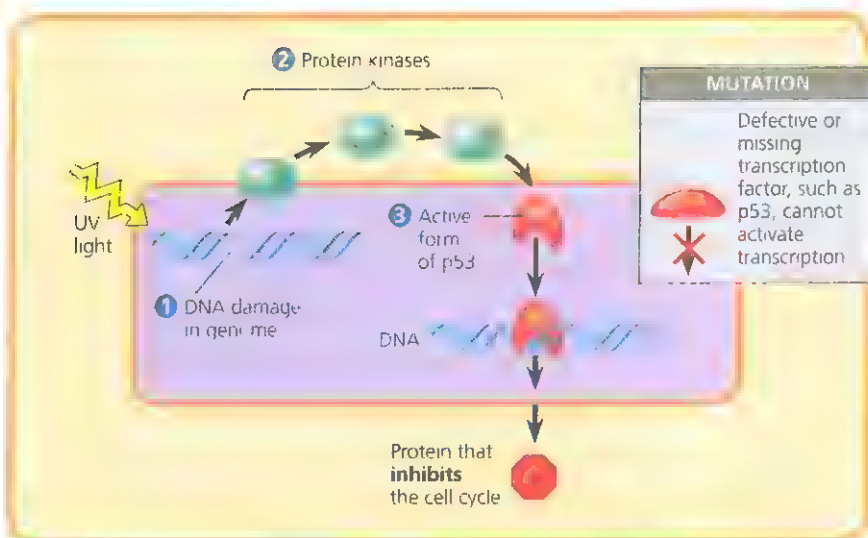
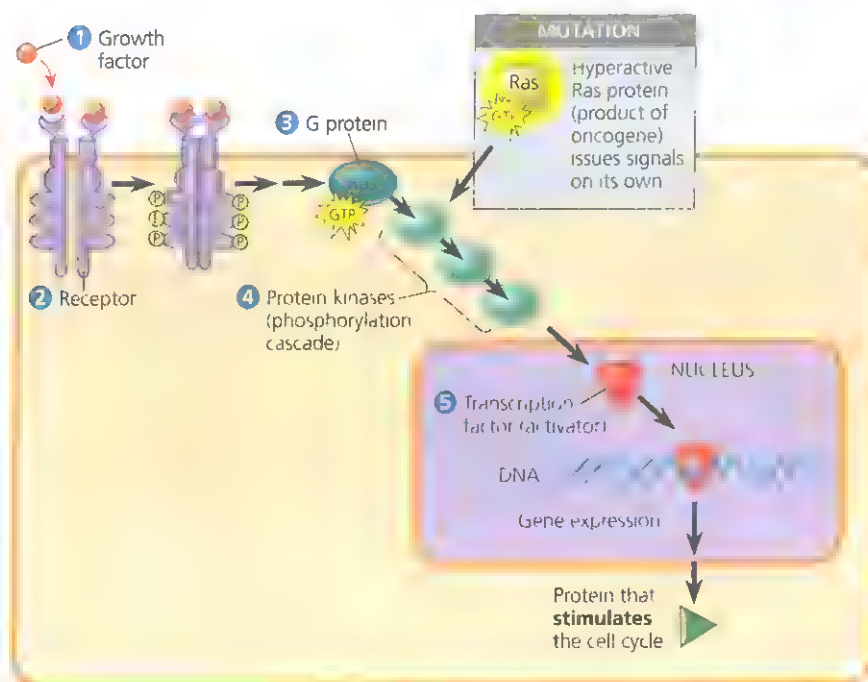
پروتئین‌های رمز شده توسط بسیاری از پروتو-انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور از اجزای مسیرهای پیام‌رسانی سلولی هستند. بیابید نگاهی دقیق‌تر به نحوه عملکرد این پروتئین‌ها در سلول‌های طبیعی بیاندازیم و بررسی کنیم که در سلول‌های سرطانی چه تغییری می‌کنند. ما روی محصولات دو ژن کلیدی تمرکز خواهیم کرد. پروتو-انکوژن *ras* و ژن سرکوب‌گر تومور *p53*. جهش در *ras* در ۳۰ درصد سرطان‌های انسانی و جهش در *p53* در بیشتر از ۵۰ درصد آنها رخ می‌دهد.

در سه دسته اصلی قرار می‌گیرند: حرکت DNA در طول ژنوم، مضاعف شدن پروتو-انکوژن و جهش‌های نقطه‌ای در قطعات تنظیمی یا خود پروتو-انکوژن (شکل ۲۳-۱۸).

سلول‌های سرطانی، به طور شایع، کروموزوم‌هایی دارند که شکسته‌اند و به شکل نادرستی دوباره به هم متصل شده‌اند، همچنین حاوی قطعات منتقل شده از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر هستند (شکل ۱۴-۱۵ را ببینید). حال که آموخته‌اید بیان ژن چگونه تنظیم می‌شود می‌توانید عواقب احتمالی چنین تغییر مکان‌هایی را درک کنید. اگر یک پروتو-انکوژن جابه‌جا شده، کنار یک راه‌انداز بسیار فعال قرار بگیرد (یا یک قطعه کنترلی دیگر)، رونویسی آن افزایش پیدا می‌کند و به یک انکوژن تبدیل می‌شود. نوع دوم از تغییرات ژنتیکی، یعنی مضاعف شدن، باعث افزایش کپی‌های یک پروتو-انکوژن درون سلول می‌شود. سومین احتمال، رخ دادن یک جهش نقطه‌ای است که: (۱) درون راه‌انداز یا افزایش‌دهنده یک پروتو-انکوژن رخ دهد و باعث افزایش بیان آن شود یا (۲) در یک توالی رمزکننده رخ دهد و محصول ژن را به پروتئینی تغییر دهد که فعال‌تر است یا اینکه نسبت به تجزیه شدن از پروتئین طبیعی مقاوم‌تر می‌باشد. تمام این مکانیسم‌ها می‌توانند باعث تحریک غیرطبیعی چرخه سلولی شوند و سلول را در مسیر بدخیمی قرار دهند.

ژن‌های سرکوب‌گر تومور

علاوه بر ژن‌هایی که محصولات آنها به طور طبیعی تقسیم سلول را تقویت می‌کنند، سلول‌ها همچنین ژن‌هایی دارند که محصولات آنها تقسیم شدن سلول را به طور طبیعی مهار می‌کنند. این ژن‌ها،



(b) مسیر مهار چرخه سلولی. در این مسیر (۱) آسیب دیدگی DNA یک پیام درون سلولی است که توسط (۲) پروتئین کینازها انتقال یافته و موجب فعال سازی (۳) p53 می‌شود. p53 فعال شده، رونویسی ژن پروتئینی را پیش می‌برد که چرخه سلولی را مهار می‌کند. مهار تقسیم سلولی، مانع همانندسازی DNA آسیب دیده می‌شود. اگر DNA آسیب دیده، غیر قابل ترمیم باشد، پیام p53 موجب مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز) می‌شود. جهش‌هایی که موجب نقص در هر یک از اجزای مسیر می‌شوند، می‌توانند موجب بروز سرطان شوند.

(c) اثرات جهش‌ها. افزایش تقسیم سلولی و احتمالاً ایجاد سرطان، زمانی می‌تواند رخ دهد که چرخه سلولی زیادی تحریک شود (مانند آنچه در (a) دیده می‌شود)، یا چرخه سلولی به طور عادی مهار نشود (همان‌طور که در (b) دیده می‌شود).

شکل ۲۴-۱۸ مسیرهای پیام‌رسانی که تقسیم سلول را تنظیم می‌کنند. هر دو

مسیرهای مهار و تحریکی، چرخه سلولی را اغلب از طریق تأثیر بر رونویسی تنظیم می‌کنند. سرطان می‌تواند از اختلال در این مسیرها ناشی شود. این اختلال می‌تواند در اثر جهش باشد یا به صورت خودبه‌خودی انجام پذیرد و یا با تغییرات محیطی شروع شود.

چه می‌شد اگر؟ به مسیر (b) نگاه کنید. توضیح دهید که به

جهش سرطان‌زا در یک ژن سرکوب‌گر تومور مانند p53

بیشتر احتمال دارد یک جهش مغلوب باشد یا یک جهش غالب؟

پروتئینی آنها باعث مرگ سلول از طریق آپوپتوز می‌شوند (شکل ۲۱-۱۱ را ببینید). بنابراین $p53$ حداقل از سه طریق از انتقال جهش‌های ناشی از آسیب DNA، جلوگیری می‌کند. اگر جهش‌ها تجمع پیدا کنند و سلول در پی تقسیم‌های متعدد زنده بماند، سرطان به وجود می‌آید. احتمال بروز این اتفاق در صورتی که ژن سرکوب‌گر تومور $p53$ ، معیوب یا حذف شده باشد، بیشتر است.

اعمال بسیار $p53$ شکل پیچیده‌ای از تنظیم را در سلول‌های طبیعی پیشنهاد می‌کند، شکلی که ما هنوز به طور کامل آن را درک نکرده‌ایم. در حال حاضر، دیاگرام شکل ۲۴-۱۸ یک طرح دقیق از چگونگی شرکت جهش در سرطان را نشان می‌دهد، اما ما هنوز به طور دقیق نمی‌دانیم که یک سلول بخصوص چگونه به یک سلول سرطانی تبدیل می‌شود. از آنجایی که پیش‌تر جنبه‌های ناشناخته بیان ژن را کشف کرده‌ایم، مطالعه نقش آنها در بروز سرطان، آموزنده است، به عنوان مثال، این مطالعات نشان داده‌اند که الگوهای تغییر هیستون‌ها و متیله شدن DNA در سلول‌های طبیعی و سلول‌های سرطانی با یکدیگر فرق دارند و این که احتمالاً $miRNA$ ها در ظهور سرطان نقش دارند، در حالی که از طریق مطالعه مسیرهای پیام‌رسانی سلولی، مطالب زیادی در مورد سرطان آموخته‌ایم، اما هنوز مطالب زیادی باقی‌مانده است تا بیاموزیم.

مدل چند مرحله‌ای ایجاد سرطان

معمولاً بیشتر از یک جهش سوماتیک لازم است تا تغییرات اختصاصی یک سلول سرطانی کامل ایجاد شود. این موضوع به توضیح این مسأله که وقوع سرطان با افزایش سن بیشتر می‌شود، کمک می‌کند. اگر سرطان از تجمع جهش‌ها ایجاد شود و جهش‌ها در طول زندگی رخ دهند، هرچه از عمرمان بیشتر بگذرد، احتمال به وجود آمدن سرطان هم بیشتر می‌شود.

با مطالعه یکی از آشناترین انواع سرطان‌های انسانی یعنی سرطان کولورکتال^۳، یک الگوی چندمرحله‌ای برای سرطان تأیید شده است. هر سال در ایالات متحده حدود ۱۳۵۰۰۰ مورد جدید سرطان کولورکتال تشخیص داده می‌شود و ۶۰۰۰۰ مورد مرگ در اثر بیماری رخ می‌دهد. مانند بیشتر سرطان‌ها، سرطان کولورکتال هم به تدریج ایجاد می‌شود (شکل ۲۵-۱۸). معمولاً اولین نشانه یک پولیپ است که یک توده کوچک خوش‌خیم در دیواره کولون می‌باشد. سلول‌های پولیپ، طبیعی به نظر می‌رسند ولی به طور غیرمعمول سریع تقسیم می‌شوند، تومور رشد می‌کند و ممکن است سرانجام بدخیم شود و به بافت‌های دیگر حمله کند. تشکیل یک

پروتئین Ras که توسط ژن *ras* (اولین بار به خاطر سارکومای رت^۱، یک سرطان بافت همبند)، Ras نامیده شده است) رمز می‌شود، یک G پروتئین است که پیام را از گیرنده یک فاکتور رشد روی غشای پلاسمایی به آشناری از پروتئین کینازها منتقل می‌کند (فصل ۷-۱۱ را ببینید). پاسخ سلولی در انتهای این مسیر، ساخت پروتئینی است که چرخه سلولی را تحریک می‌کند (شکل ۲۴a-۱۸). به صورت طبیعی، این چرخه تا زمانی که به وسیله فاکتور رشد مناسب راه‌اندازی نشود، عمل نمی‌کند. ولی بعضی جهش‌های خاص در ژن *ras* می‌توانند پروتئین Ras بیش‌فعالی تولید کنند که حتی در غیاب فاکتور رشد، آشنار کینازی را فعال کند و باعث افزایش تقسیم سلولی شود. در واقع نسخه‌های بیش‌فعال یا مقادیر اضافی از هر یک از اجزای مسیر، نتیجه یکسانی دارند: تقسیم سلولی بیش از اندازه.

شکل ۲۴b-۱۸ مسیری را نشان می‌دهد که در آن یک پیام باعث ساخت پروتئینی می‌شود که چرخه سلولی را سرکوب می‌کند. پیام در این مورد، احتمالاً آسیب به DNA سلولی در اثر تماس با پرتو فرابنفش می‌باشد. عملکرد این مسیر پیام‌رسانی باعث می‌شود تا چرخه سلولی تا زمانی که آسیب ترمیم شود، متوقف گردد. در غیر این صورت آسیب ممکن است با ایجاد کردن جهش یا نقایص کروموزومی، باعث تشکیل تومور شود. بنابراین ژن‌هایی که اجزای این مسیر را رمز می‌کنند به عنوان ژن‌های سرکوب‌گر تومور عمل می‌کنند. ژن $p53$ که به علت وزن ۵۳۰۰۰ دالتونی محصول پروتئینی‌اش نام‌گذاری شده، یک ژن سرکوب‌گر تومور است. پروتئینی که این ژن رمز می‌کند یک عامل رونویسی است که ساخت پروتئین‌های مهارکننده چرخه سلولی را راه‌اندازی می‌نماید. به همین علت است که جهشی که ژن $p53$ را هدف قرار دهد، مانند جهشی که پروتئین Ras بیش‌فعال تولید می‌کند، می‌تواند باعث رشد اضافه سلولی و سرطان شود (شکل ۲۴c-۱۸).

ژن $p53$ «فرشته نگهبان ژنوم» نامیده شده است. اگر این ژن، مثلاً در اثر آسیب به DNA فعال شود، پروتئین $p53$ به عنوان یک فعال‌کننده برای چندین ژن عمل می‌کند. معمولاً این پروتئین، ژنی به نام $p21$ را فعال می‌کند که محصول آن چرخه سلولی را از طریق متصل شدن به کینازهای وابسته به سایکلین^۲ متوقف می‌سازد و به سلول زمان کافی می‌دهد تا بتواند DNA را ترمیم کند. پروتئین $p53$ همچنین می‌تواند به صورت مستقیم ژن‌های درگیر در ترمیم DNA را هم فعال کند. زمانی که آسیب DNA غیرقابل ترمیم باشد، $p53$ ژن‌های «خودکشی» را فعال می‌کند که محصولات

1- Rat Sarcoma

2- Cyclin dependent kinases



متخصصان ژنتیک امروزه برای تشخیص ال‌های وراثتی سرطان تلاش زیادی می‌کنند تا بتوانند زمینه ژنتیکی برای سرطان‌های خاص را در اوایل زندگی مشخص کنند. برای مثال، حدود ۱۵٪ از سرطان‌های کولورکتال، دارای جهش‌های وراثتی هستند. بسیاری از این جهش‌ها ژن سرکوب‌گر تومور به نام آدنوماتوز پولیپوز کولون^۱ یا APC را تحت تأثیر قرار می‌دهند (شکل ۲۵-۱۸ را ببینید). این ژن اعمال متفاوتی از جمله تنظیم مهاجرت و چسبندگی سلولی، در سلول انجام می‌دهد. حتی در بیمارانی که هیچ سابقه خانوادگی از بیماری ندارند، ژن APC در ۶۰٪ موارد سرطان‌های کولورکتال جهش‌یافته است. در این افراد، جهش جدید باید در هر دو ال ژن APC رخ دهد تا عملکرد این ژن از بین برود. از آنجایی که فقط ۱۵٪ از سرطان‌های کولورکتال با جهش‌های وراثتی شناخته‌شده در ارتباطند، محققان تلاش خود را برای یافتن «نشانه»هایی که بتوانند خطر به‌وجود آمدن این سرطان را پیش‌بینی کنند، ادامه می‌دهند.

امروزه مدارک قطعی برای وجود زمینه قوی وراثتی در ۱۰-۵٪ بیماران با سرطان پستان وجود دارد. این دومین سرطان شایع در ایالات متحده است که سالانه حدود ۱۸۰۰۰۰ زن (و تعدادی مرد) را درگیر می‌کند و باعث مرگ ۴۰۰۰۰ نفر در سال می‌شود. پس از ۱۶ سال تحقیق، در سال ۱۹۹۰، ژنتیک‌دان ماری کینگ (King Mary Claire) به‌طور متقاعدکننده‌ای نشان داد که جهش در یک ژن $BRCA1$ با افزایش استعداد ابتلا به سرطان سینه مرتبط بود، یافته‌ای که برخلاف نظریه پزشکی آن زمان بود. ($BRCA$ برای Breast Cancer به کار می‌رود). جهش‌ها در آن ژن یا ژن مشابه $BRCA2$ حداقل در نیمی از سرطان‌های

تومور بدخیم در راستای تجمع تدریجی جهش‌هایی است که پروتئو-انکوژن‌ها را به انکوژن‌ها تبدیل می‌کنند و ژن‌های سرکوب‌گر تومور را از کار می‌اندازند. معمولاً یک انکوژن ras و یک ژن سرکوب‌گر تومور $p53$ جهش‌یافته درگیرند.

حدود ۶ تغییر باید در سطح DNA رخ دهند تا سلول کاملاً سرطانی شود. این تعداد شامل پیدایش یک انکوژن فعال و جهش یا حذف چندین ژن سرکوب‌گر تومور می‌باشد. به علاوه، چون ال‌های جهش‌یافته سرکوب‌گر تومور معمولاً مغلوب‌اند، در بیشتر موارد جهش باید هر دو ال را در ژنوم هدف قرار دهد تا عملکرد سرکوب‌گر توموری را از کار بباندازد. (برعکس، بیشتر انکوژن‌ها به‌صورت ال‌های غالب رفتار می‌کنند). به دلیل اهمیت نسبی جهش‌های مختلف، اینکه این تغییرات بایستی به چه ترتیبی رخ دهند، هم‌چنان در دست مطالعه است.

اخیراً، پیشرفت‌های فنی در توالی‌یابی DNA و mRNA به پژوهشگران پزشکی اجازه داده تا ژن‌های بیان‌شده توسط انواع مختلف تومور و ژن‌های بیان‌شده توسط یک نوع تومور در افراد مختلف را با هم مقایسه کنند. این مقایسه موجب درمان‌های اختصاصی سرطان شده است، که بر پایه ویژگی‌های مولکولی تومور یک فرد بخصوص هستند (شکل ۲۱-۱۲ را ببینید).

زمینه وراثتی و دیگر عوامل مستعدکننده سرطان

این واقعیت که چندین تغییر ژنتیکی برای ایجاد شدن سرطان لازم هستند کمک می‌کند تا توضیح دهیم چرا سرطان‌ها می‌توانند در اعضای مختلف یک خانواده ایجاد شوند. کسی که یک انکوژن یا یک ال جهش‌یافته از یک ژن سرکوب‌گر تومور را به ارث می‌برد، نسبت به کسی که هیچ یک از این جهش‌ها را نداشته باشد، برای جمع‌آوری سایر جهش‌های لازم برای سرطان، یک پله جلوتر است.

مطالعه ژن‌هایی که با سرطان در ارتباطند، چه وراثتی و چه غیروراثتی، درک ما را در مورد چگونگی ایجاد شدن این بیماری در اثر از بین رفتن تنظیم ژن طبیعی، بالا می‌برند. علاوه بر جهش‌ها و سایر تغییرات ژنتیکی که در این بخش توضیح داده شدند، تعدادی از ویروس‌های توموری می‌توانند در جانوران مختلف از جمله انسان‌ها، موجب سرطان شوند. در حقیقت، یکی از ابتدایی‌ترین پیشرفت‌ها در درک سرطان در سال ۱۹۱۱ به‌وجود آمد، هنگامی که پیتون روس (Peyton Rous)، یک بیماری‌شناس آمریکایی، ویروسی را کشف کرد که باعث ایجاد سرطان در جوجه‌ها می‌شد. ویروس ایشیتین‌بار، که موجب مونونوکلئوز عفونی می‌شود، با برخی از سرطان‌های انسانی، به‌طور شاخص سندرم بورکیت، مرتبط بوده است. پاپیلوما ویروس‌ها با سرطان گردن رحم در ارتباط هستند و ویروسی به نام HTLV-1 باعث نوعی لوسمی بالغین می‌شود. به‌نظر می‌رسد ویروس‌ها در حدود ۱۵٪ از موارد سرطان انسانی، در سراسر جهان، نقش دارند.

در ابتدا شاید ویروس‌ها با جهش‌ها، به عنوان یک عامل سرطان، متفاوت به‌نظر برسند. اما، اکنون می‌دانیم که اگر ویروس‌ها ماده ژنتیکی‌شان را وارد DNA می‌کنند، می‌توانند به طرق مختلف در تنظیم ژن دخالت کنند. درج ماده ژنتیکی ویروس ممکن است یک آنکوژن را وارد آن سلول کند، یک ژن سرکوب‌گر تومور را تخریب کند، یا یک پروتو-آنکوژن را به یک آنکوژن تبدیل کند. علاوه بر این، برخی ویروس‌ها، پروتئین‌هایی را تولید می‌کنند که p۵۳ و سایر پروتئین‌های سرکوب‌گر تومور را غیر فعال می‌کنند و سلول را بیش‌تر مستعد سرطانی شدن می‌کنند. ویروس‌ها عوامل زیستی قوی هستند و در مورد عملکرد آنها در فصل ۱۹ بیشتر خواهید آموخت.

پرسش‌های مبحث ۵-۱۸

۱. ارتباط دهید پروتئین p۵۳ می‌تواند ژن‌های دخیل در آپوپتوز، یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را فعال کند. مبحث ۵-۱۱ را مطالعه کنید و توضیح دهید چگونه جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های درگیر در آپوپتوز می‌تواند موجب سرطان شود.

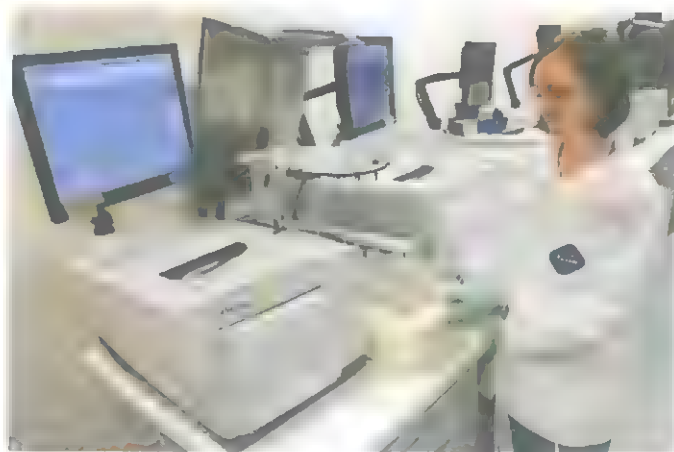
۲. در چه شرایطی برای سرطان، یک جزء وراثتی در نظر گرفته می‌شود؟

۳. چه می‌شود اگر؟ توضیح دهید جهش‌هایی که باعث ایجاد سرطان از طریق اثر بر پروتو-آنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور می‌شوند، از نظر اثری که بر فعالیت محصول ژن می‌گذارند چه تفاوتی با هم دارند؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

ارثی سینه دیده شده‌اند و آزمایش‌های استفاده از توالی‌یابی DNA می‌توانند این جهش‌ها را آشکار سازند (شکل ۲۶-۱۸). زنی که یک آلل جهش‌یافته *BRCA1* را به ارث می‌برد ۶۰٪ احتمال دارد تا قبل از سن ۵۰ سالگی دچار سرطان پستان شود. در صورتی که این عدد برای فرد هوموزیگوس برای آلل طبیعی فقط ۲٪ است. هر دو ژن *BRCA1* و *BRCA2* ژن‌های سرکوب‌گر تومور به حساب می‌آیند زیرا نوع طبیعی آنها از ایجاد سرطان پستان جلوگیری می‌کند و آلل‌های جهش‌یافته، مغلوب هستند. ظاهراً پروتئین‌های *BRCA1* و *BRCA2* هر دو در مسیر ترمیم آسیب DNA سلول عمل می‌کنند. در مورد عملکرد *BRCA2* اطلاعات بیشتری وجود دارد. این پروتئین همراه با یک پروتئین دیگر به ترمیم شکستگی‌هایی که در هر دو رشته DNA رخ می‌دهند، کمک می‌کنند. این کار برای حفظ DNA سالم در هسته سلولی ضروری است.

چون شکستگی DNA به ایجاد شدن سرطان کمک می‌کند، منطقی است که ریسک سرطان با به حداقل رساندن عوامل آسیب‌رسان به DNA، مانند پرتوهای فرابنفش نور خورشید یا مواد شیمیایی که در دود سیگار وجود دارند، کاهش می‌یابد. روش‌های جدیدی برای تشخیص و درمان زودهنگام بعضی سرطان‌های خاص به‌وجود آمده‌اند که وابسته به تکنیک‌های آنالیز و احتمالاً تداخل با بیان ژن در تومورها می‌باشند. چنین روش‌هایی ممکن است مرگ ناشی از سرطان را کاهش دهند.



◀ شکل ۲۶-۱۸ آزمایش جهش‌ها در *BACA1* و *BRCA2*. آزمایش ژنتیکی جهش‌هایی که خطر سرطان سینه را افزایش می‌دهند، برای افراد دارای سابقه خانوادگی سرطان سینه در دسترس است. روش‌های توالی‌یابی جدیداً کارایی بالا، می‌توانند نمونه‌های DNA بسیاری را هم‌زمان توالی‌یابی کنند (همان‌طور که در اینجا نشان داده شده است).

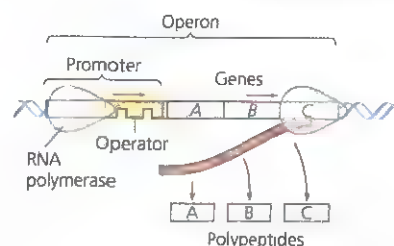
17 مرور فصل

خلاصه مفاهیم کلیدی

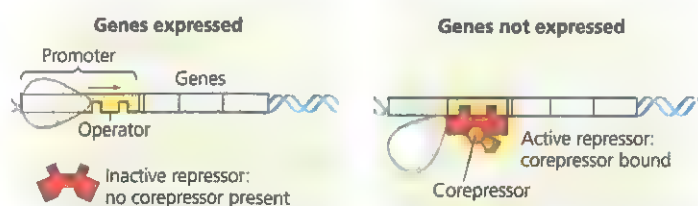
۱۸-۱ باکتری‌ها اغلب از طریق تنظیم رونویسی، به تغییرات

محیطی واکنش نشان می‌دهند

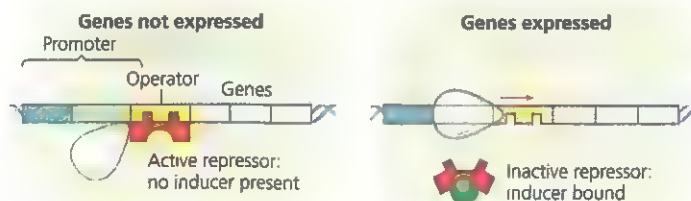
○ سلول‌ها متابولیسم را از طریق تنظیم فعالیت آنزیم‌ها یا بیان ژن‌هایی که این آنزیم‌ها را رمز می‌کنند، کنترل می‌نمایند. در باکتری‌ها، ژن‌ها اغلب درون یک اپران جمع می‌شوند که دارای یک راه‌انداز برای چندین ژن مجاور می‌باشد. یک اپراتور بر روی DNA، اپران را خاموش یا روشن می‌کند و باعث تنظیم هماهنگ ژن‌ها می‌شود.



○ اپران‌های القا شونده و مهارشونده، هر دو مثال‌هایی از تنظیم منفی ژن هستند. در هر دو نوع اپران، اتصال یک مهارکننده اختصاصی به اپراتور، رونویسی را خاموش می‌کند (مهارکننده با یک ژن تنظیم‌کننده جداگانه رمز می‌شود). در یک اپران قابل مهار، مهارکننده وقتی فعال می‌شود که به یک کمک‌مهارکننده متصل شود. این کمک‌مهارکننده معمولاً محصول نهایی یک مسیر آنابولیک است.



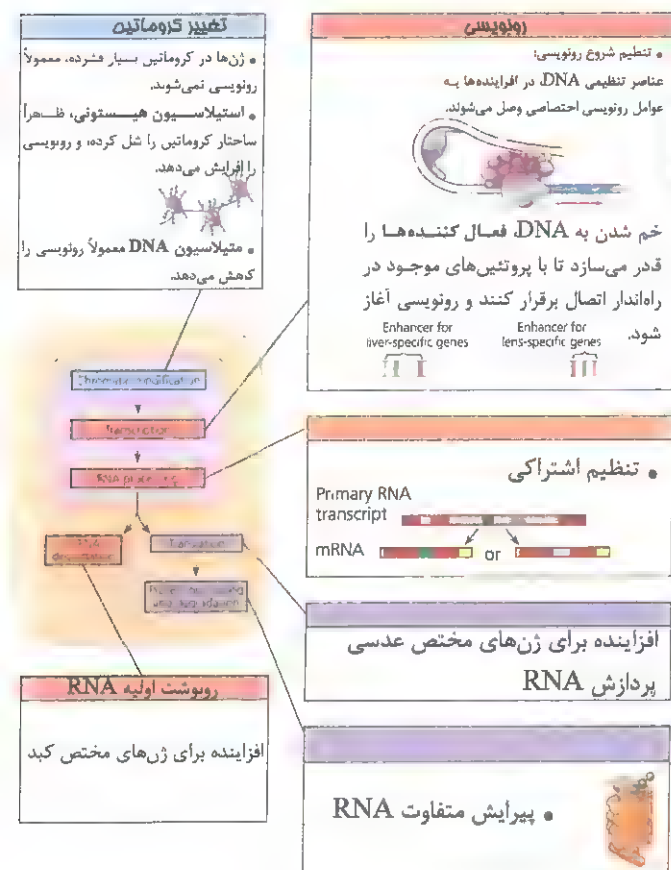
در یک اپران قابل القا، اتصال القاکننده به یک مهارکننده فعال، آن را غیرفعال می‌کند و بنابراین رونویسی روشن می‌شود. آنزیم‌های قابل القا معمولاً در مسیرهای کاتابولیک عمل می‌کنند.



○ بعضی از اپران‌ها از طریق یک پروتئین فعال‌کننده تحریکی، مانند پروتئین فعال‌کننده کاتابولیت (CAP) دچار تنظیم مثبت می‌شوند. این پروتئین‌ها وقتی به محلی از راه‌انداز متصل می‌شوند، رونویسی را راه‌اندازی می‌کنند.

نقش کمک‌مهار کننده و القا کننده در تنظیم منفی یک اپران را با هم مقایسه کنید

۱۸-۲ بیان ژن‌های یوکاریوتی در مراحل متعددی قابل تنظیم است



ترجمه

• شروع ترجمه از طریق تنظیم عوامل آغازگر، می‌تواند کنترل شود.

تجزیه mRNA

• هر mRNA دارای طول عمر مشخص است، که تا حدی توسط توالی‌های 5' و 3' UTR تعیین می‌شود.

تجزیه و پردازش پروتئین

فرایندهای تجزیه و پردازش پروتئین توسط پروتئازوم‌ها، تنظیم می‌شوند

توضیح دهید چه اتفاقی بایستی رخ دهد تا یک ژن مشخص یک نوع سلول در آن نوع سلول، رونویسی شود.

۵-۱۸ سرطان از تغییرات سلولی که کنترل چرخه سلولی را

تحت تأثیر قرار می‌دهند، ناشی می‌شود

○ محصولات پروتو-انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور، تقسیم سلولی را کنترل می‌کنند. یک تغییر ژنتیکی که یک پروتو-انکوژن را بسیار فعال کند، در واقع آن را به یک انکوژن تبدیل می‌کند که ممکن است باعث بیشتر تقسیم شدن سلول و ایجاد سرطان شود. یک ژن سرکوب‌گر تومور پروتئینی را رمز می‌کند که تقسیم غیرطبیعی سلول را مهار می‌نماید. یک جهش در چنین ژنی که عملکرد پروتئین حاصل از آن را کاهش دهد نیز ممکن است باعث افزایش تقسیم سلولی و احتمالاً سرطان شود.

○ بسیاری از پروتو-انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور، به ترتیب اجزای مسیرهای پیام‌رسانی تحریک و مهار رشد را رمز می‌کنند. یک نسخه فعال از یک پروتئین در یک مسیر تحریکی مانند **Ras** (یک G پروتئین) به عنوان یک پروتئین انکوژن عمل می‌کند. یک نسخه معیوب از یک پروتئین در یک مسیر مهاری مانند **p53** (یک فعال‌کننده رونویسی) از عملکرد خود به عنوان مهارگر تومور باز می‌ماند.

○ در مدل چندمرحله‌ای ایجاد سرطان، سلول‌های طبیعی با تجمع جهش‌هایی که پروتو-انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهند، به سلول‌های سرطانی تبدیل می‌شوند.

○ افرادی که یک انکوژن یا یک آلل سرکوب‌گر تومور جهش‌یافته به ارث می‌برند، استعداد بیشتری برای ابتلا به سرطان دارند. بعضی ویروس‌های خاص با وارد کردن DNA خود به ژنوم سلول، سرطان ایجاد می‌کنند.

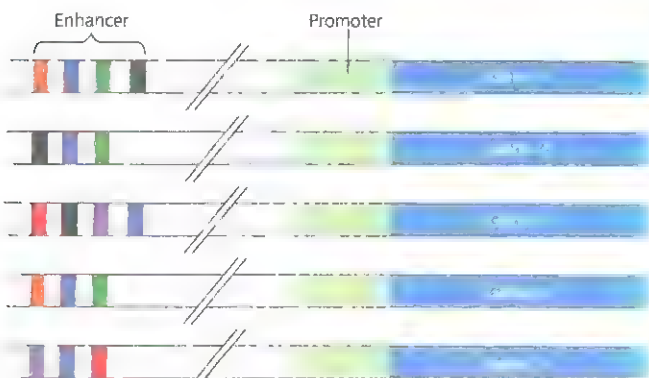
عملکردهای معمول پروتئین‌های رمز شده توسط پروتو-انکوژن‌ها را با عملکردهای پروتئین‌های رمز شده توسط ژن‌های سرکوب‌گر تومور مقایسه کنید.

خود را، بیازمایید

با مراجعه به سایت www.masteringbiology.com

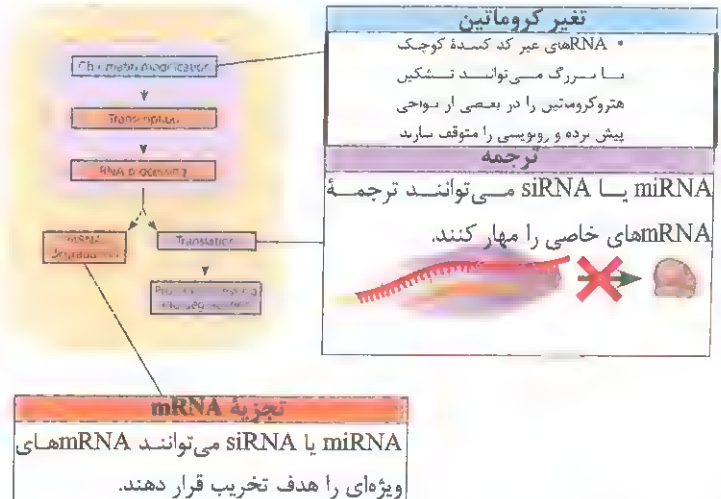
به سؤالات چندگزینه‌ای ۱ تا ۱۰ پاسخ دهید.

۱۱- **رسم کنید** شکل زیر پنج ژن و افزایشده‌هایشان را در ژنوم یک گونه خاص نشان می‌دهد. فرض کنید پروتئین‌های فعال‌کننده نارنجی، آبی، سبز، سیاه، قرمز و بنفش وجود دارند که به مناطق تنظیمی هم‌رنگ، موجود در افزایشده این ژن‌ها متصل می‌شوند.



۳-۱۸ RNAهای غیر کدکننده، نقش‌های متعددی در تنظیم

بیان ژن دارند



؟ چرا miRNA، RNAهای غیر کدکننده نامیده می‌شوند؟ توضیح دهید miRNA چگونه در تنظیم ژن شرکت می‌کند.

۴-۱۸ برنامه‌ای که موجب بیان متفاوت ژن‌ها می‌شود باعث به وجود آمدن انواع مختلف سلول‌ها در یک موجود پرسلولی می‌گردد

○ سلول‌های جنین تمایز پیدا می‌کنند و از نظر ساختار و عملکرد اختصاصی می‌شوند. ریخت‌زایی فرایندی است که به موجود زنده شکل و قسمت‌های مختلف بدنش را می‌بخشد. سلول‌ها از نظر عملکرد و ساختار با هم متفاوتند، نه به این دلیل که ژن‌های متفاوتی دارند بلکه به این دلیل که قسمت‌های مختلفی از یک ژنوم یکسان را بیان می‌کنند.

○ عوامل تعیین‌کننده سیتوپلاسمی در تخم‌غیربارور، بیان ژن‌ها را در زیگوت تنظیم می‌کنند و سرنوشت تکوینی سلول‌های جنینی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در فرایندی به نام القا، مولکول‌های پیام‌رسان از سلول‌های جنینی باعث تغییرات رونویسی در سلول‌های هدف مجاور می‌شوند.

○ تمایز با ظهور پروتئین‌های اختصاصی بافتی شروع می‌شود که به سلول‌های تمایز یافته امکان می‌دهند تا عملکرد اختصاصی‌شان را انجام دهند.

○ در جانوران، قالب‌بندی (تکوین سه‌بعدی بافت‌ها و اعضای بدن) در جنین ابتدایی شروع می‌شود. اطلاعات موقعیتی (همان راهنماهای مولکولی که قالب‌بندی را کنترل می‌کنند)، مکان هر سلول را نسبت به محورهاى بدن و سلول‌های دیگر می‌گویند. در دروزوفیلا، اختلاف غلظت مواد ریخت‌زا که با ژن‌های اثرگذار مادری رمز می‌شوند، محورهاى بدن را تعیین می‌کند. برای مثال، شیب غلظت پروتئین بی‌گوئید محور جلو-پس عقبی را تعیین می‌کند.

؟ دو فرایند اصلی را توضیح دهید که باعث می‌شوند سلول‌های جنینی وارد مسیرهای مختلفی شده و به سمت سرنوشت نهایی‌شان به پیش روند.

۱۴- علم، فناوری و جامعه

مقادیر ناچیزی از دی‌اکسین در «ماده نارجی»^۱ که یک ترکیب برگ‌ریز مورد استفاده در جنگ ویتنام بود، وجود داشت. آزمایش روی جانوران نشان می‌دهد که دی‌اکسین می‌تواند نقایص هنگام تولد، سرطان، آسیب کبد و تیموس، مهار سیستم ایمنی و گاهی مرگ ایجاد کند. ولی آزمایش‌های صورت گرفته بر روی جانوران دو پهلوی هستند. مثلاً یک هامستر با مقدار دارویی که برای یک خوکچه هندی کشنده است، آسیبی ندید. دی‌اکسین تاحدی شبیه یک هورمون استروئیدی عمل می‌کند. وارد سلول می‌شود و بعد از متصل شدن به یک گیرنده پروتئینی، به DNA سلول متصل می‌شود. این مکانیسم چگونه کمک می‌کند تا تنوع اثر دی‌اکسین روی سیستم‌های بدنی مختلف و جانوران مختلف را توضیح دهیم؟ چگونه ممکن است تعیین کنیم که یک نوع بیماری با تماس دی‌اکسین ارتباط دارد؟ شما چگونه تشخیص می‌دهید که یک فرد خاص در اثر تماس با دی‌اکسین بیمار شده است؟ کدام یک سخت‌تر نشان داده می‌شود؟ چرا؟

۱۵- درباره موضوع مطرح شده در زیر توضیح دهید

خود تنظیمی در یک متن کوتاه (۱۰۰ تا ۱۵۰ لغت)، بحث کنید که فرایند نشان داده شده در شکل a و b و ۲۴-۱۸، چگونه مثال‌هایی از فرایندهای خود تنظیمی موجودات زنده هستند.

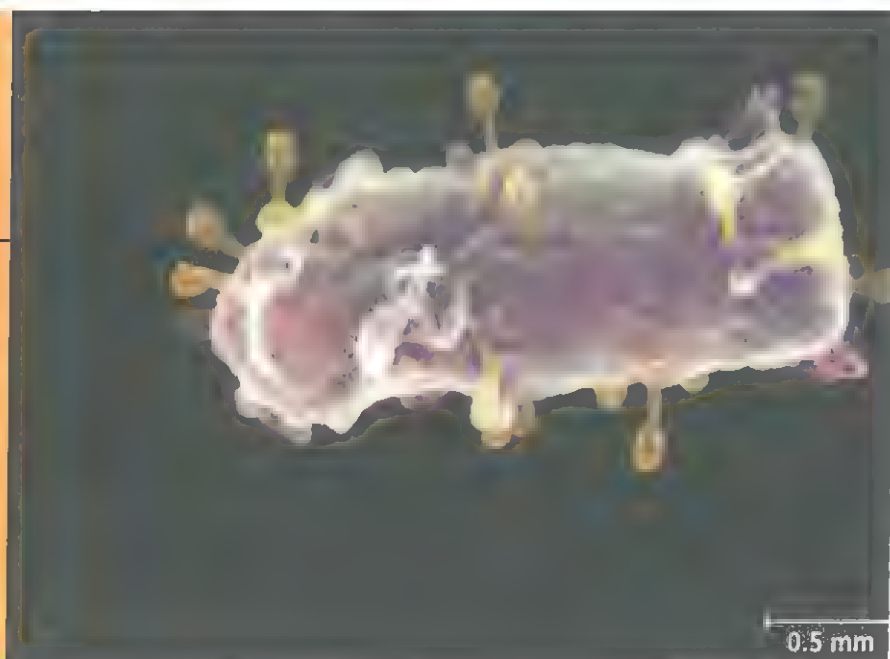
الف) در سلولی فقط ژن پنجم رونویسی می‌شود. یک X در بالای قطعات افزاینده تمام ژن‌هایی بگذارید که ممکن است در این سلول به فعال کننده‌ها متصل شوند. چه رنگ‌هایی از فعال کننده‌ها وجود خواهند داشت؟
 ب) در سلولی فعال کننده‌های سبز، آبی و نارنجی وجود دارند. یک نقطه در بالای قطعات افزاینده‌ای بگذارید که در این سلول به فعال کننده‌ها متصل می‌شوند. چه ژن یا ژن‌هایی رونویسی خواهند شد؟
 ج) فرض کنید ژن‌های ۱، ۲ و ۴ پروتئین‌های اختصاصی عصب و ژن‌های ۳ و ۵ پروتئین‌های اختصاصی پوست را رمز می‌کنند. در هر نوع سلول چه فعال کننده‌هایی باید موجود باشد تا رونویسی از ژن‌های مناسب تضمین شود؟

۱۲- ارتباط تکاملی

توالی‌های DNA می‌توانند مسیر تکامل را در خود حفظ کنند (فصل ۵ را ببینید). دانشمندانی که توالی ژنوم انسانی را آنالیز می‌کردند، مناطقی را در ژنوم انسان یافتند که به شدت حفاظت شده بوده (یعنی شبیه به مناطق مشابه در گونه‌های دیگر بود) و مسئول رمز کردن پروتئین نبودند. یک توضیح محتمل برای این یافته ارائه کنید.

۱۳- تحقیق علمی

سلول‌های پروستات معمولاً برای زنده ماندن به تستوسترون و آندروژن‌های دیگر نیاز دارند. ولی بعضی از سرطان‌های پروستات علی‌رغم درمان‌های مربوط به حذف آندروژن‌ها، زنده باقی می‌مانند. یک فرضیه این است که استروژن که اغلب یک هورمون زنانه به حساب می‌آید، ممکن است در این سلول‌های سرطانی ژن‌هایی را فعال کند که به صورت معمول با آندروژن فعال می‌شدند. یک یا چند آزمایش برای آزمون این فرضیه توصیف کنید. (شکل ۹-۱۱ را برای مرور کردن عملکرد هورمون‌های استروئیدی ببینید).



◀ شکل ۱-۱۹ آیا ویروس‌های کوچکی که در حال آلوده کردن این *E. coli* هستند، زنده‌اند؟

مفاهیم کلیدی

- ۱-۱۹ هر ویروس از یک نوکلئیک اسید تشکیل می‌شود که توسط یک پوشش پروتئینی احاطه شده است
- ۲-۱۹ ویروس‌ها فقط در سلول‌های میزبان تولیدمثل می‌کنند
- ۳-۱۹ ویروس‌ها، ویروئیدها و پریون‌ها بیماری‌زاهای خطرناکی برای جانوران و گیاهان هستند

نگاه کلی

زندگی عاریه‌ای

شکل ۱-۱۹ یک واقعه جالب را نشان می‌دهد. حمله تعداد زیادی ساختمان مشابه آب‌نبات چوبی‌های کوچک به یک سلول باکتریایی. این ساختمان‌ها نوعی ویروس به نام باکتریوفاز T_۴ هستند که در حال آلوده کردن باکتری *E. Coli* در این تصویر میکروسکوپ الکترونی نگاره می‌باشند. ویروس با تزریق DNA خود به داخل سلول، کنترل ژنتیکی باکتری را به دست گرفته و تشکیلات سلولی را وادار به تولید تعداد زیادی ویروس جدید می‌کند.

همان‌طور که به یاد دارید، باکتری‌ها و دیگر پروکاریوت‌ها، سلول‌هایی بسیار کوچک‌تر و ساده‌تر از سلول‌های یوکاریوتی مانند گیاهان و جانوران دارند. ویروس‌ها حتی از این هم کوچک‌تر و ساده‌ترند. ویروس‌ها فاقد ساختارها و تشکیلات متابولیکی هستند که در سلول‌ها دیده می‌شوند و بیشتر آنها کمی پیچیده‌تر از ژن‌های بسته‌بندی شده داخل یک پوشش پروتئینی می‌باشند.

ویروس‌ها زنده‌اند یا خیر؟ قبلاً آنها را مواد شیمیایی بیولوژیک فرض می‌کردند. در واقع کلمه لاتین ویروس به معنی «سم» است. از آنجایی که ویروس‌ها قادر به ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌ها هستند

و می‌توانند بین موجودات زنده گسترش یابند، محققان در اواخر دهه ۱۸۰۰ آنها را ساده‌ترین شکل‌های حیات در نظر گرفتند. به هر حال ویروس‌ها نمی‌توانند در خارج از سلول میزبان تولید مثل کنند یا فعالیت‌های متابولیک انجام دهند. امروزه بیشتر زیست‌شناسانی که ویروس‌ها را مطالعه می‌کنند در این مسأله توافق دارند که آنها زنده نیستند ولی در جایگاه نامعلومی بین اشکال زنده و مواد شیمیایی قرار می‌گیرند. یک اصطلاح ساده که اخیراً توسط دو محقق به کار رفته‌اند آنها را به خوبی توصیف می‌کند: ویروس‌ها دارای «نوعی زندگی عاریه‌ای» هستند.

به طور قابل توجهی، زیست‌شناسی مولکولی در آزمایشگاه‌هایی که در آنها زیست‌شناسان، ویروس‌های آلوده‌کننده باکتری‌ها را مطالعه می‌کردند، متولد شد. آزمایش‌هایی که روی ویروس‌ها انجام می‌گرفت، شواهد مهمی به نفع این مسأله ارائه داد که ژن‌ها از نوکلئیک اسید تشکیل شده و برای شناخت مکانیسم‌های مولکولی فرایندهای اساسی مربوط به همانندسازی DNA، رونویسی و ترجمه، با اهمیت هستند.

علاوه بر ارزش آنها به عنوان ابزار آزمایشگاهی، ویروس‌ها مکانیسم‌های ژنتیکی بی‌همتایی دارند که به ما کمک می‌کنند تا چگونگی بیماری‌زایی آنها را دریابیم. به علاوه، مطالعه ویروس‌ها باعث ایجاد تکنیک‌های جدیدی شده است که با استفاده از آنها دانشمندان قادرند ژن‌ها را دست‌کاری کنند و آنها را از یک موجود زنده به دیگری انتقال دهند. این روش‌ها نقش مهمی در تحقیقات پایه، فن‌آوری زیستی و کاربردهای پزشکی دارند. برای مثال، ویروس‌ها به عنوان عامل انتقال ژن در ژن‌درمانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند (فصل ۲۰ را ببینید).

تحقیق

شکل ۲-۱۹ چه چیزی بیماری موزائیک تنباکو را ایجاد می کند؟

آزمایش در اواخر دهه ۱۸۰۰، مارتینوس بیجرینک، عضو مدرسه فنی Delft در هلند، خصوصیات عاملی که بیماری موزائیک تنباکو را ایجاد می کرد (که بعداً بیماری لکه نامیده شد) را مورد بررسی قرار داد.



نتایج: وقتی شیره فیلتر شده روی برگ های سالم مالیده می شد آنها نیز آلوده می شدند، شیره آنها نیز وقتی استخراج و فیلتر می شد می توانست به عنوان منبع عفونت برای گروه دیگری از گیاهان عمل کند. هر گروه از گیاهان بیماری را به همان شدت گروه قبلی بروز می داد.

نتیجه گیری: عامل عفونی قطعاً باکتری نبود، زیرا می توانست از یک فیلتر باکتری عبور کند. عامل پاتوژن باید در گیاهان قادر به تولید مثل بوده باشد، زیرا توانایی اش برای ایجاد بیماری بعد از چندین بار انتقال از یک گیاه به گیاه دیگر کاهش نیافته بود.

چه می شد اگر؟ اگر بیجرینک مشاهده می کرد که عفونت بعد از هر بار انتقال در هر گروه از گروه قبلی ضعیف تر است و سرانجام دیگر شیره منتقل شده قادر به تولید بیماری نیست، چه نتیجه ای می گرفت؟

در این فصل، ما به زیست شناسی ویروس ها می پردازیم. ابتدا از ساختار این سیستم های ژنتیکی ساده آغاز می کنیم و سپس چرخه تولید مثل آنها را توضیح خواهیم داد. در قسمت بعد در مورد نقش ویروس ها به عنوان عوامل بیماری زا یا پاتوژن ها بحث خواهیم کرد و در آخر به عوامل عفونی به مراتب ساده تر یعنی ویروئیدها و پرپون ها خواهیم پرداخت.

۱۹-۱ هر ویروس از یک نوکلئیک اسید تشکیل می شود

که توسط یک پوشش پروتئینی احاطه شده است

دانشمندان خیلی قبل از اینکه بتوانند ویروس ها را به واقع ببینند به وجود آنها به صورت غیر مستقیم پی برده بودند. داستان چگونگی کشف ویروس ها تقریباً از اواخر قرن ۱۹ آغاز شد.

کشف ویروس ها: تحقیق علمی

بیماری موزائیک تنباکو باعث کوتاهی قامت گیاهان تنباکو می شود و به برگ های آن یک رنگ لکه لکه یا موزائیک می دهد. در سال ۱۸۸۳، آدولف میر^۱، دانشمند آلمانی، دریافت که می توان بیماری را از یک گیاه به گیاه دیگر با مالیدن شیره به دست آمده از برگ های بیمار به برگ های سالم، منتقل کرد. بعد از جستجوی ناموفق برای یافتن یک میکروب عفونی در شیره گیاه، میر پیشنهاد کرد که بیماری توسط یک باکتری نامعمول کوچک که در زیر میکروسکوپ دیده نمی شود، ایجاد شده است. این فرضیه یک دهه بعد توسط دیمتری ایوانوسکی^۲، دانشمند روسی مورد آزمایش قرار گرفت. او شیره برگ های آلوده تنباکو را از فیلتری که برای جدا کردن باکتری ها طراحی شده بود، عبور داد. ولی این شیره هنوز قادر به ایجاد بیماری موزائیک بود.

ولی ایوانوسکی همچنان به این فرضیه که باکتری ها عامل بیماری موزائیک بودند پایبند ماند. احتمالاً او این طور استدلال کرده بود که باکتری ها آنقدر کوچک بودند که می توانستند از فیلتر عبور کنند یا اینکه ترکیبی ترشح کرده بودند که عامل بیماری بود. فرضیه ترشح توکسین (سم) زمانی رد شد که یک گیاه شناس هلندی به نام مارتینوس بیجرینک^۳ مجموعه ای آزمایش ها انجام داد که نشان می داد عامل عفونی موجود در شیره فیلتر شده قادر به تولید مثل است (شکل ۲-۱۹).

1- Adolf Mayer
2- Dimitri Ivanowsky
3- Martinus Beijerinck

در حقیقت، این پاتوژن فقط در میزبانی که آلوده کرده بود، تولید مثل می کرد. در آزمایش های بعدی، بیجرینک نشان داد که برخلاف باکتری ها، عامل مرموز بیماری موزائیک، قابل کشت دادن در محیط های مغذی لوله های آزمایش یا ظرف های پتری نبود. بنابراین او ذره ای بسیار کوچک تر و ساده تر از باکتری را به عنوان عامل بیماری در نظر گرفت. در حقیقت، او اولین دانشمندی است که مفهوم ویروس را بیان کرد. تردیدهای او در سال ۱۹۳۵ توسط

میله‌ای شکل، چند وجهی یا پیچیده‌تر (مانند T_۴) باشد. کپسیدها از تعداد زیادی زیرواحد پروتئینی به نام کپسومر^۳ ساخته می‌شوند، اما تعداد انواع مختلف پروتئین‌ها در یک کپسید معمولاً محدود است. ویروس موزائیک تنباکو یک کپسید محکم میله‌ای شکل دارد که از بیش از هزار مولکول یک پروتئین واحد که در یک مارپیچ سازماندهی شده‌اند، تشکیل شده است. به همین دلیل ویروس‌های میله‌ای شکل معمولاً ویروس‌های مارپیچی^۴ نامیده می‌شوند (شکل ۳a-۱۹). آدنوویروس‌ها که مجرای تنفسی حیوانات را آلوده می‌کنند، دارای ۲۵۲ مولکول پروتئینی یکسان هستند که در یک کپسید چند وجهی با ۲۰ وجه مثلثی شکل قرار گرفته‌اند. به همین دلیل این ویروس‌ها و سایر ویروس‌های مشابه به عنوان ویروس‌های بیست وجهی^۵ شناخته می‌شوند (شکل ۳b-۱۹).

بعضی ویروس‌ها دارای ساختارهای ضمیمه‌ای هستند که به آنها کمک می‌کنند تا میزبان خود را آلوده کنند، مثل پوشش غشایی که کپسید ویروس آنفلوانزا و بسیاری از ویروس‌های دیگر موجود در جانوران را می‌پوشاند (شکل ۳c-۱۹). این پوشش‌های ویروسی^۶، که از غشای سلول‌های میزبان به دست می‌آیند، حاوی فسفولیپیدها و پروتئین‌های غشایی سلول میزبان هستند. آنها دارای پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌های با منشأ ویروس نیز می‌باشند. (گلیکوپروتئین‌ها، پروتئین‌هایی هستند که با پیوند کووالانسی به کربوهیدرات‌ها متصل شده‌اند). بعضی ویروس‌ها چند مولکول آنزیم ویروسی را در کپسید خود حمل می‌کنند.

بسیاری از پیچیده‌ترین کپسیدها در ویروس‌های آلوده کننده باکتری‌ها دیده می‌شوند. این ویروس‌ها باکتریوفاژ^۷ یا فاژ^۸ نامیده می‌شوند. اولین فاژهایی که مطالعه شدند شامل هفت فاژی هستند که *E. coli* را آلوده می‌کنند. این هفت فاژ، نوع ۱ (T_۱)، نوع ۲ (T_۲)، و به همین شکل براساس ترتیب کشف‌شان نامیده شدند. فاژهای T_۲، T_۴ و T_۶ از نظر ساختار بسیار به هم شبیه‌اند. کپسید آنها سر بیست‌وجهی طویلی دارد که DNA آنها را می‌پوشاند. یک دم پروتئینی به سر متصل است که فیبرهایی به آن وصل هستند و فاژ به وسیله این فیبرها به باکتری می‌چسبد (شکل ۳d-۱۹). در قسمت بعدی خواهیم دید که چگونه این چند قسمت ویروسی با اجزای سلولی تعامل می‌کنند تا تعداد زیادی ویروس جدید بسازند.

دانشمند آمریکایی، وندل استنلی^۱ که این ذره عفونی را متبلور کرد، مورد تأیید قرار گرفت. این ویروس امروزه ویروس موزائیک تنباکو (TMV) نامیده می‌شود. سپس TMV و دیگر ویروس‌ها به واقع توسط میکروسکوپ الکترونی دیده شدند.

ساختار ویروس‌ها

کوچک‌ترین ویروس‌ها فقط ۲۰ nm قطر دارند، یعنی حتی کوچک‌تر از یک ریبوزوم. میلیون‌ها ویروس به آسانی در نوک یک سوزن جای می‌گیرند، حتی بزرگ‌ترین ویروس شناخته‌شده که قطری برابر با چند صد نانومتر دارد، به سختی زیر میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است. کشف استنلی که بعضی ویروس‌ها را می‌توان به صورت بلور درآورد، خبر جالب و جدیدی بود. چون حتی ساده‌ترین سلول‌ها هم نمی‌توانند به شکل بلورهای معمول با هم تجمع کنند. بنابراین اگر ویروس‌ها سلول نیستند پس چه چیزی هستند؟ بررسی ساختار ویروس‌ها یا جزئیات بیشتر نشان می‌دهد که آنها ذراتی عفونی می‌باشند که از یک نوکلئیک اسید پوشیده با یک پوشش پروتئینی تشکیل شده‌اند که در بعضی موارد دارای یک روکش غشایی هم هستند.

ژنوم‌های ویروسی

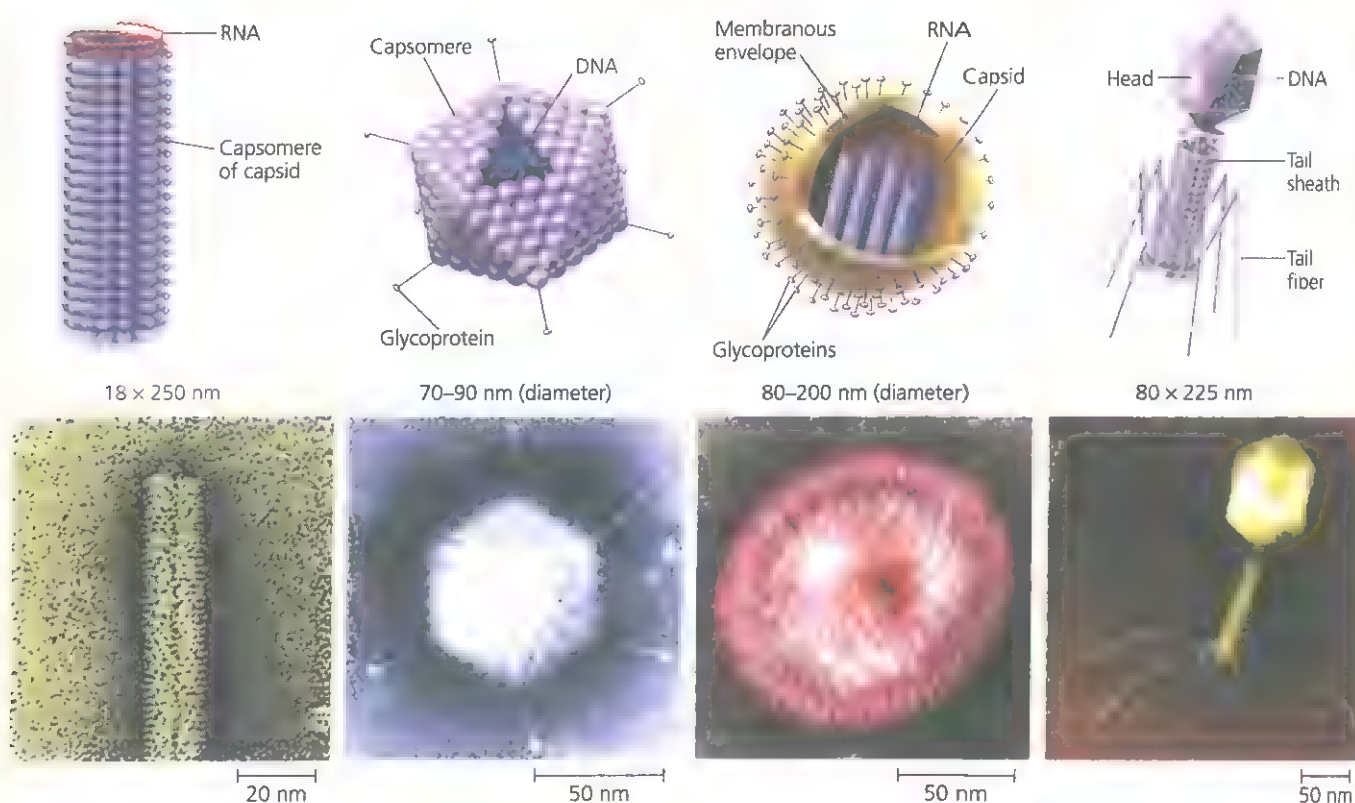
ما معمولاً ژن‌ها را به صورت DNA دورشته‌ای یا همان مارپیچ دورشته‌ای معمول تصور می‌کنیم، ولی بعضی از ویروس‌ها از این اصل تبعیت نمی‌کنند. ژنوم آنها ممکن است از DNA دو رشته‌ای، DNA تک‌رشته‌ای، RNA دورشته‌ای یا RNA تک‌رشته‌ای، بسته به نوع ویروس تشکیل شده باشد. هر ویروس با توجه به نوع نوکلئیک اسیدی که ژنوم آن را می‌سازد، DNA ویروس یا RNA ویروس نامیده می‌شود. در هر دو مورد، ژنوم معمولاً به صورت یک مولکول خطی یا حلقوی آرایش می‌یابد. با این حال ژنوم بعضی از ویروس‌ها از چندین مولکول نوکلئیک اسید تشکیل می‌شود. کوچک‌ترین ویروس‌های شناخته شده فقط چهار ژن در ژنوم خود دارند در حالی که بزرگ‌ترین ویروس‌ها چند صد یا هزار ژن را دارا هستند. برای مقایسه، ژنوم باکتریایی حاوی ۲۰۰ تا چند هزار ژن می‌تواند باشد.

کپسیدها و پوشش‌ها

پوسته پروتئینی که ژنوم ویروس‌ها را در خود جای می‌دهد کپسید^۲ نامیده می‌شود. بسته به نوع ویروس، کپسید ممکن است

3- Capsomere
4- Helical viruses
5- Icosahedral viruses
6- Viral envelopes
7- Bacteriophage
8- Phage

1- Wendell Stanley
2- Capsid



(a) ویروس موزائیک تنباکو یک کپسید مارپیچی با شکل میله‌ای دارد

(b) آدنوویروس‌ها یک کپسید بیست وجهی با یک زائده گلیکوپروتئینی در هر رأس دارند

(c) ویروس‌های آنفلوآنزا یک پوشش خارجی دارند که با زوائد گلیکوپروتئینی پوشیده شده است. ژنوم از هشت مولکول RNA مختلف که هر یک درون یک کپسید مارپیچی پیچیده شده‌اند تشکیل شده است.

(d) باکتریوفاز T₄، مانند دیگر فازهای T، کپسیدی پیچیده شامل یک سر بیست وجهی و یک سری تشکیلات دمی دارد.

خصوصیات مشترک در چهار مثالی که در اینجا نمایش داده شده دیده می‌شوند. (رئزنگارها تصاویر TEM رنگی هستند)

دیگر، تشکیل شده‌اند. هر زیرواحد پروتئینی که کپسید را می‌سازد، کپسومر نامیده می‌شود. ویروس‌ها با وجود تفاوت‌هایی که در اندازه و شکل خود دارند، دارای خصوصیات ساختمانی مشترکی هستند. بیشتر این

شکل ۳-۱۹ ساختار ویروسی. ویروس‌ها از نوکلئیک اسید (DNA یا RNA) که داخل یک پوشش پروتئینی (کپسید) محصور شده و گاهی یک پوشش غشایی

۱۹-۲ ویروس‌ها فقط در سلول‌های میزبان تولیدمثل می‌کنند

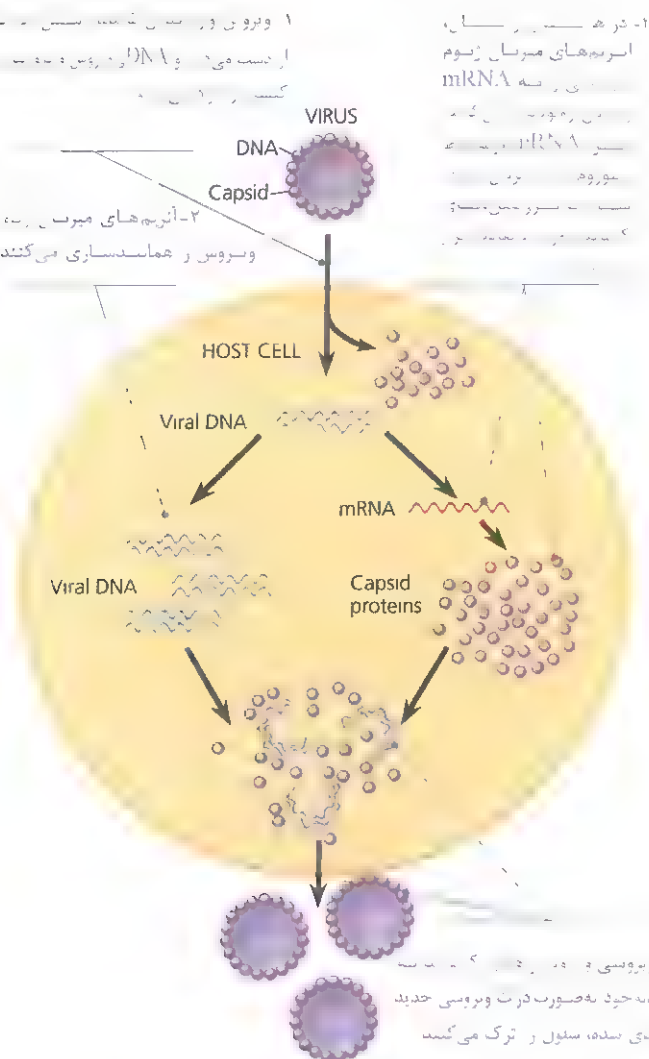
ویروس‌ها فاقد آنزیم‌های متابولیک و تجهیزات لازم برای ساخت پروتئین‌ها، مانند ریبوزوم‌ها هستند. به عبارت دیگر، آنها انگل‌های داخل سلولی اجباری می‌باشند یعنی فقط قادرند در سلول میزبان تولیدمثل انجام دهند. منصفانه است که بگوییم ویروس‌ها فقط ژن‌های بسته‌بندی شده‌ای هستند که از یک سلول میزبان به دیگری منتقل می‌شوند.

پرسش‌های بحث ۱-۱۹

۱. ساختار ویروس موزائیک تنباکو (TMV) را با ویروس آنفلوآنزا مقایسه کنید (شکل ۳-۱۹ را ببینید).
۲. ارتباط دهید در شکل ۴-۱۶، شما آموختید باکتریوفازها چگونه شاهدهی فراهم می‌کردند که DNA حامل اطلاعات ژنتیکی است. مختصراً آزمایش انجام شده توسط هرشی و چیس را شرح دهید. در توضیح خود ذکر کنید که چرا آن پژوهشگران فازها را انتخاب کردند. برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

سلول میزبان برای ساخت ژنوم جدیدی با استفاده از الگوی DNA ویروسی خود کمک می‌گیرند. برعکس، RNA ویروس‌ها، جهت همانندسازی ژنوم خود از پلی‌مرازهای ویروسی برای همانندسازی RNAی خود استفاده می‌نمایند. (سلول‌های غیر عفونی معمولاً هیچ آنزیمی برای انجام این فرایند نمی‌سازند).

بعد از اینکه نوکلئیک اسید ویروسی و کپسومرها تولید شدند، به‌طور خودبه‌خود به صورت ویروس‌های جدید سرهم‌بندی می‌شوند. در واقع، محققان می‌توانند RNA و کپسومرهای TMV را جدا کنند و سپس به سادگی با مخلوط کردن این اجزا در شرایط مناسب، ویروس‌های کامل جدید تولید نمایند. ساده‌ترین نوع چرخه تولیدمثلی ویروسی با خروج صدها یا هزاران ویروس از سلول آلوده



شکل ۴-۱۹ یک چرخه تولیدمثلی ویروسی ساده‌شده. هر ویروس یک انگل داخل سلولی اجباری است که از تجهیزات و مولکول‌های کوچک میزبان خود برای تولیدمثلی استفاده می‌کند. در این چرخه ویروسی ساده، انگل یک DNA دار ویروس است که کپسیدی تشکیل شده از یک نوع پروتئین دارد.

ارتباط دهید: هر یک از پیکان‌های مستقیم سیاه رنگ را با یک کلمه که نشان‌دهنده فرایند در حال انجام باشد، نام‌گذاری کنید.

هر ویروس فقط می‌تواند سلول‌های انواع محدودی از میزبان‌ها را آلوده کند که به آن طیف میزبانی^۱ ویروس گفته می‌شود. این حد از اختصاصی بودن میزبان‌ها از تکامل سیستم‌های شناسایی ویروس ناشی می‌شود. ویروس‌ها سلول‌های میزبان را از طریق اتصال «قفل و کلید» بین پروتئین‌های سطحی ویروس و مولکول‌های گیرنده خاص در سطح خارجی سلول‌ها، تشخیص می‌دهند. (براساس یک مدل، چنین مولکول‌های گیرنده‌ای در واقع مسئول انجام اعمال سودمند برای سلول بودند، ولی بعداً توسط ویروس‌ها به‌عنوان دروازه‌هایی برای ورود انتخاب شدند). بعضی ویروس‌ها طیف میزبانی وسیعی دارند. برای مثال، ویروس West Nile (نیل غربی) و ویروس انسفالیت اسبی ویروس‌های واقعاً متفاوتی هستند که هر کدام قادرند پشه‌ها، پرندگان، اسب‌ها و انسان‌ها را آلوده کنند. سایر ویروس‌ها طیف میزبانی کوچکی دارند و فقط قادرند سلول‌های یک گونه را آلوده نمایند. برای مثال، ویروس سرخک فقط می‌تواند انسان‌ها را آلوده کند. به علاوه، عفونت‌های ویروسی یوکاریوت‌های پر سلولی معمولاً محدود به بافت‌های خاص هستند. ویروس سرماخوردگی انسان تنها سلول‌های لوله تنفسی فوقانی را آلوده می‌کند و ویروس ایدز به گیرنده‌هایی متصل می‌شود که فقط روی انواع خاصی از گلبول‌های سفید وجود دارند.

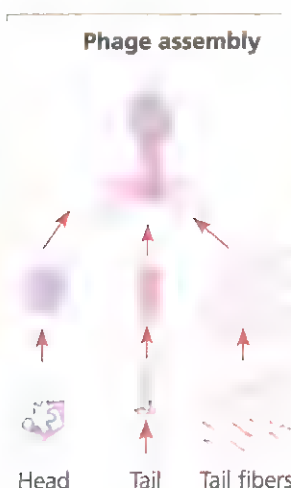
خصوصیات کلی چرخه تولید مثل ویروسی

یک عفونت ویروسی وقتی آغاز می‌شود که ویروس به سلول میزبان متصل شده و ژنوم ویروسی وارد سلول میزبان شود (شکل ۴-۱۹). مکانیسم ورود ژنوم، به نوع ویروس و نوع سلول میزبان بستگی دارد. برای مثال، فازهای نوع T از قسمت دمی ظرف خود برای تزریق DNA به درون باکتری استفاده می‌کنند (شکل ۳d-۱۹ را ببینید). سایر ویروس‌ها از طریق اندوسیتوز وارد می‌شوند یا در مورد ویروس‌های پوشش‌دار، پوشش ویروس با غشای پلاسمایی سلول میزبان ترکیب می‌گردد. از زمانی که ژنوم ویروس وارد می‌شود، پروتئین‌هایی که به‌وسیله آن رمز می‌شوند می‌توانند کنترل میزبان را به عهده گرفته و آن را طوری برنامه‌ریزی کنند که نوکلئیک اسید ویروسی را کپی کند و پروتئین‌های ویروسی را بسازد. میزبان نوکلئوتیدهای مورد نیاز برای ساخت نوکلئیک اسید ویروسی و همچنین آنزیم‌ها، ریبوزوم‌ها، tRNAها، آمینواسیدها، ATP و سایر اجزای لازم برای ساخت پروتئین‌های ویروسی را در اختیارش قرار می‌دهد. بیشتر ویروس‌های DNA، از DNA پلی‌مراز

1- Host range

◀ شکل ۵-۱۹ چرخه لیتیک فاز T₄، یک

فاز حاد. فاز T₄ حدود ۳۰۰ ژن دارد که با استفاده از تشکیلات سلولی رونویسی و ترجمه می‌شوند. یکی از اولین ژن‌هایی که بعد از ورود DNA فاز به سلول میزبان رونویسی می‌شود، آنزیمی را کد می‌کند که DNA سلول میزبان را تخریب می‌نماید (مرحله ۲). DNA فاز از تخریب در امان است زیرا نوع تغییر یافته‌ای از سیتوزین دارد که توسط آنزیم قابل شناسایی نیست. تمام چرخه لیتیک، از زمان تماس فاز با سطح سلول تا لیز شدن سلول، فقط ۳۰-۲۰ دقیقه در دمای ۳۷°C طول می‌کشد.



۵ آزادسازی. فاز باعث تولید آنزیمی می‌شود که به دیواره سلولی آسیب رسانده و موجب ورود مایع به سلول باکتریایی می‌شود. سلول متورم شده و سرانجام می‌ترکد. ۱۰۰ تا ۲۰۰ ذره فازی آزاد می‌شوند.

۱ اتصال. فاز T₄ از رشته‌های دمی خود برای اتصال به محل‌های گیرنده خاص روی سطح خارجی یک سلول *E. coli* استفاده می‌کند.

۲ ورود DNA فاز و تخریب DNA میزبان. پوسته دم منقبض شده، DNA فاز را به درون سلول تزریق می‌کند. کپسید خالی بیرون باقی می‌ماند و DNA سلول هیدرولیز می‌شود.

۴ سرهم‌بندی سه مجموعه جداگانه از پروتئین‌ها خود را به صورت سر، دم و فیبرهای دمی فاز سرهم‌بندی می‌کنند. ژنوم فاز همان‌طور که سر در حال تشکیل است، در آن بسته‌بندی می‌شود.

۳ ساخت ژنوم‌های ویروسی و پروتئین‌ها. DNA فاز، تولید پروتئین‌های فاز را هدایت کرده، ژنوم فاز را به وسیله آنزیم‌های میزبان و اجزای سلول کپی می‌کند.

چرخه لیتیک

چرخه تولیدمثلی یک فاز که به مرگ سلول میزبان می‌انجامد، چرخه لیتیک نامیده می‌شود. این اصطلاح به مرحله عفونت اشاره می‌کند که در آن باکتری لیز می‌شود و فازهایی را که در آن تولید شده بودند آزاد می‌نماید. هر یک از فازها می‌توانند یک سلول سالم دیگر را آلوده کنند به طوری که چند چرخه لیتیک موفق می‌تواند کل جمعیت باکتریایی را فقط در عرض چند ساعت نابود کند. فازی که فقط با چرخه لیتیک تولیدمثل می‌نماید یک فاز حاد^۱ است. شکل ۵-۱۹ مراحل اصلی چرخه لیتیک T₄ که یک فاز مهاجم است را نشان می‌دهد. تصویر و توضیحات آن، این فرایند را توصیف می‌کند و شما باید قبل از ادامه مطلب آن را مطالعه کنید.

بعد از آشنایی با چرخه لیتیک، ممکن است فکر کنید چگونه فازها تمام باکتری‌ها را از میان نبرده‌اند؟ در واقع، فازدرمانی در بعضی کشورها برای درمان طبعی بعضی عفونت‌های باکتریایی در بیماران به کار رفته است. همچنین از محلول‌های حاوی باکتریوفازها به صورت اسپری برای لاشه مرغا استفاده می‌شود که به طور قابل

پایان می‌پذیرد، فرایندی که اغلب به سلول آسیب می‌رساند یا آن را تخریب می‌کند. این آسیب یا مرگ سلولی، به علاوه پاسخ بدن به این تخریب، بسیاری از علائم مرتبط با عفونت‌های ویروسی را ایجاد می‌کند. ویروس جدیدی که سلول میزبان را ترک می‌کند قادر است سلول‌های دیگر را آلوده کرده و عفونت ویروسی را منتشر کند.

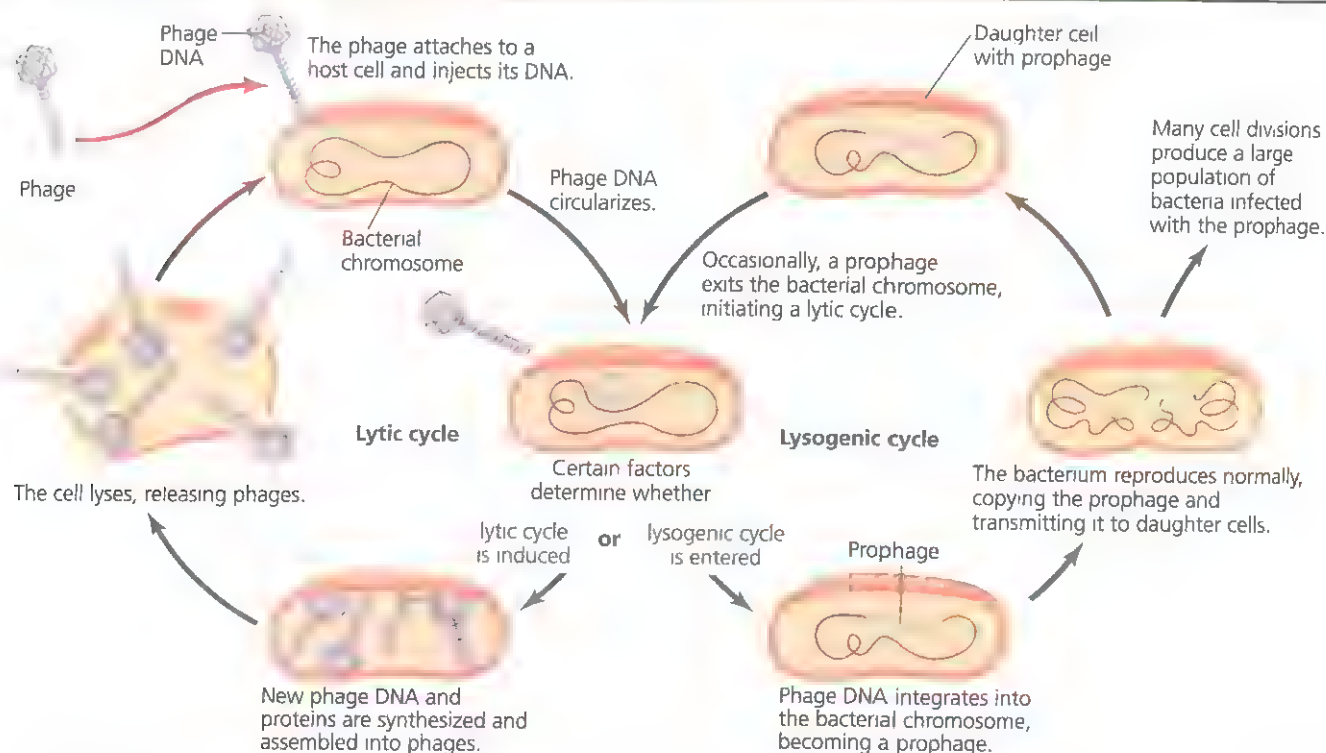
تنوع زیادی در چرخه تولیدمثلی ویروس‌ها وجود دارد و ما تنها توضیحی کلی در رابطه با آن ارائه دادیم. در ادامه نگاهی دقیق‌تر به بعضی از این گوناگونی‌ها در ویروس‌های باکتریایی (فازها) و ویروس‌های جانوری می‌اندازیم. سپس در ادامه این فصل ویروس‌های گیاهی را هم بررسی خواهیم نمود.

چرخه تولیدمثلی فازها

فازها شناخته‌شده‌ترین ویروس‌ها هستند، با این وجود بعضی از آنها از جمله پیچیده‌ترین ویروس‌ها هم می‌باشند. مطالعات روی فازها نشان داد که بعضی از ویروس‌های دارای DNA دورشته‌ای می‌توانند با دو مکانیسم قابل جایگزین تولیدمثل کنند. چرخه لیتیک^۱ و چرخه لیزوژنیک^۲.

1- Lytic cycle

2- Lysogenic cycle



سلول میزبان برای چندین نسل حمل شود. فاز λ فقط یک رشته دمی دارد که کوتاه است.

متصل شود (چرخه لیزوژنیک). در بیشتر موارد، فاز λ مسیر لیتیک را طی می‌کند که شبیه همان مسیری است که در شکل ۵-۱۹ توضیح داده شد. به هر حال، زمانی که یک چرخه لیزوژنیک آغاز شود، پروفاز ممکن است در کروموزوم

شکل ۶-۱۹ چرخه‌های لیتیک و لیزوژنیک فاز λ ، یک فاز معتدل. DNAی فاز λ بعد از ورود به سلول حلقوی شده، می‌تواند فوراً شروع به ساخت تعداد زیادی فاز جدید کند (چرخه لیتیک) و یا به کروموزوم باکتریایی

همزیستی فاژها با باکتری در فرایندی به نام لیزوژنی است که اکنون در مورد آن بحث می‌کنیم.

چرخه لیزوژنیک

برخلاف چرخه لیتیک که سلول میزبان را از میان می‌برد چرخه لیزوژنیک اجازه همانندسازی ژنوم فاز را بدون نابود کردن میزبان می‌دهد. فاژهایی که قادرند با هر دو نوع چرخه داخل یک باکتری همانندسازی کنند، **فاژهای معتدل**^۲ نامیده می‌شوند. یک فاز معتدل به نام لاندئا که با حرف یونانی λ نشان داده می‌شود به‌طور گسترده‌ای در تحقیقات زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرد. فاز λ شبیه T_۴ است ولی دم آن فقط یک فیبر کوتاه دارد.

عفونت یک سلول *E. coli* با فاز λ وقتی آغاز می‌شود که فاز به سطح سلول متصل شده، DNAی خطی خود را به درون سلول تزریق می‌کند (شکل ۶-۱۹). مولکول DNAی فاز λ درون میزبان شکل حلقوی پیدا می‌کند. اتفاقی که در مرحله بعدی می‌افتد بستگی به نوع همانندسازی در آن زمان دارد: چرخه لیتیک یا

توجهی عفونت باکتریایی گوشت مرغ را تا رسیدن به بازار فروش کاهش می‌دهد. با این حال باکتری‌ها هم بی‌دفاع نیستند. نخست، انتخاب طبیعی جهش‌هایی را انتخاب می‌کند که در آنها گیرنده‌های باکتریایی توسط انواع خاصی از فاژها قابل شناسایی نباشند. دوم، وقتی DNAی فاز با موفقیت وارد باکتری می‌شود، اغلب به‌عنوان عامل بیگانه شناسایی شده، توسط آنزیم‌های سلولی به نام **آنزیم‌های محدودکننده**^۱ بریده می‌شود. این آنزیم‌ها توانایی فاز را برای آلوده کردن باکتری محدود می‌کنند و به همین علت با این نام خوانده می‌شوند. DNAی سلول باکتریایی به نحوی متیله می‌شود که از حمله آنزیم‌های محدودکننده در امان باشد. اما همان‌طور که انتخاب طبیعی باکتری‌های با گیرنده‌هایی جهش یافته یا آنزیم‌های محدود کننده کارآمد را انتخاب می‌کند، فاژهایی را هم ترجیح می‌دهد که بتوانند به گیرنده‌های تغییر یافته متصل شوند یا به آنزیم‌های محدود کننده خاص مقاوم باشند. بنابراین رابطه میزبان - انگل همیشه در حال تکامل است.

دلیل سومی که باکتری‌ها در اثر فعالیت فاژها منقرض نشده‌اند

چرخه تولید مثلی ویروس‌های جانوران

همه افراد عفونت‌های ویروسی را تجربه کرده‌اند، چه تبخال و آنفلوانزا و چه سرماخوردگی. مانند تمام ویروس‌ها، ویروس‌هایی که در انسان و جانوران دیگر بیماری ایجاد می‌کنند، فقط قادر به تولیدمثل در سلول‌های میزبان هستند. تنوع زیادی در نمای کلی عفونت ویروسی و تولیدمثل در بین ویروس‌های جانوری وجود دارد. یک تنوع اصلی، طبیعت ژنوم ویروس است: ژنوم از DNA یا RNA تشکیل شده است؟ دورشته‌ای است یا تک‌رشته‌ای؟ طبیعت ژنوم اساس طبقه‌بندی معمول ویروس‌هاست که در جدول ۱-۱۹ نشان داده شده است. RNA ویروس‌های تک‌رشته‌ای براساس نوع عملکرد ژنوم‌شان در سلول میزبان به سه کلاس (IV - VI) طبقه‌بندی می‌شوند.

با اینکه تعداد کمی از باکتریوفاژها دارای پوشش یا ژنوم RNA هستند، بسیاری از ویروس‌های جانوری هر دو را دارند. در واقع تقریباً تمام RNA ویروس‌های جانوری و بعضی از DNA ویروس‌ها، پوشش دارند (جدول ۱-۱۹ را ببینید). ما در اینجا روی نقش پوشش‌های ویروسی و همچنین عملکرد RNA به‌عنوان ماده ژنتیکی بسیاری از ویروس‌های جانوری، تمرکز می‌کنیم.

پوشش‌های ویروسی

یک ویروس جانوری که مجهز به پوشش است (پوشش یک غشای خارجی است) از آن برای ورود به سلول میزبان استفاده می‌کند. گلیکوپروتئین‌های ویروسی که از سمت خارجی این پوشش بیرون زده‌اند به مولکول‌های گیرنده خاص در سطح سلول میزبان متصل می‌شوند. شکل ۷-۱۹ وقایع موجود در چرخه تولید مثل یک ویروس پوشش‌دار با ژنوم RNA را نشان می‌دهد. قسمت پروتئینی گلیکوپروتئین‌های پوشش توسط ریبوزوم‌های متصل به شبکه آندوپلاسمی (ER) سلول میزبان ساخته می‌شود. سپس آنزیم‌های سلولی موجود در شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی قندها را اضافه می‌کنند. گلیکوپروتئین‌های ویروسی حاصل که در غشای مشتق از میزبان جاسازی شده‌اند به سطح سلول انتقال پیدا می‌کنند. در فرایندی که بسیار شبیه به آگزوسیتوز است، کپسیدهای ویروسی جدید همان‌طور که از سلول جوانه می‌زنند درون این غشا پیچیده می‌شوند. به بیان دیگر، پوشش ویروس از غشای پلاسمایی میزبان مشتق می‌شود، با این حال بعضی از مولکول‌های این غشا توسط ژن‌های ویروسی رمز می‌شوند. این ویروس پوشش‌دار اکنون می‌تواند سلول‌های دیگر را آلوده کند. این چرخه تولیدمثلی برخلاف چیزی که در چرخه لیتیک فاژها اتفاق می‌افتد، الزاماً سلول میزبان را از بین نمی‌برد.

چرخه لیزوژنیک. در چرخه لیتیک، ژن‌های ویروسی به سرعت سلول میزبان را تبدیل به یک کارخانه تولید کننده λ می‌کنند. بنابراین سلول به زودی لیز می‌شود و محصولات ویروسی آزاد می‌شوند. در طول چرخه لیزوژنیک، مولکول DNA فاژ λ به محل مشخصی از کروموزوم *E. coli* متصل می‌شود. این عمل توسط پروتئین‌های ویروسی خاصی انجام می‌پذیرد که هر دو DNA حلقوی ویروس و میزبان را می‌شکنند و آنها را به یکدیگر متصل می‌کنند. بعد از اینکه DNA ویروس به این شکل به DNA باکتریایی متصل شد به‌عنوان پروفاژ^۱ شناخته می‌شود. یکی از ژن‌های پروفاژ پروتئینی را رمز می‌کند که از رونویسی اکثر ژن‌های دیگر پروفاژ جلوگیری به‌عمل می‌آورد. بنابراین ژنوم فاژ درون باکتری خاموش باقی می‌ماند. هر بار که سلول *E. coli* برای تقسیم شدن آماده می‌شود، DNA فاژ را هم همراه DNA خود همانندسازی کرده و کپی‌های آن را به سلول‌های دختر انتقال می‌دهد. یک سلول آلوده واحد می‌تواند به سرعت جمعیت بزرگی از باکتری‌های حامل ویروس به شکل پروفاژ را ایجاد کند. این مکانیسم ویروس را قادر می‌سازد تا بدون کشتن سلول‌های میزبانی که خود به آن وابسته است، منتشر شود.

اصطلاح لیزوژنیک به این اشاره دارد که پروفاژها قادرند فاژهای فعالی تولید کنند که بتوانند سلول‌های میزبان‌شان را لیز نمایند. این اتفاق زمانی می‌افتد که ژنوم λ تحریک به خروج از کروموزوم باکتریایی شده، یک چرخه لیتیک را آغاز می‌کند. معمولاً یک پیام محیطی، مانند مواد شیمیایی خاص یا تابش اشعه با انرژی زیاد، باعث تبدیل چرخه لیزوژنیک به چرخه لیتیک می‌شود.

علاوه بر ژن رمز کننده پروتئین جلوگیری کننده از رونویسی، تعداد کمی از ژن‌های دیگر پروفاژ هم ممکن است در طول چرخه لیزوژنی بیان شوند. بیان این ژن‌ها ممکن است فنوتیپ میزبان را تغییر دهد، پدیده‌ای که می‌تواند اهمیت زیادی در پزشکی داشته باشد. برای مثال، سه گونه باکتری که بیماری دیفتیری، بوتولیسم و تب مظمک را در انسان ایجاد می‌کنند، بدون وجود ژن‌های پروفاژی که باکتری میزبان را قادر به ساختن توکسین می‌کنند، خیلی برای انسان خطرناک نخواهند بود. تفاوت بین سویه‌های *E. coli* که در روده ما زندگی می‌کنند با سویه O157:H7 که مرگ‌های متعددی در اثر مسمومیت غذایی ایجاد کرده است، حضور پروفاژها در سویه O157:H7 است.

بعضی از ویروس‌ها پوشش‌هایی دارند که از غشای پلاسمایی مشتق نشده است. برای مثال ویروس هرپس^۱ به طور موقت در غشایی مشتق از پوشش هسته سلول میزبان پیچیده می‌شود. این ویروس سپس این غشا را در سیتوپلاسم از دست می‌دهد و پوشش جدیدی از غشای دستگاه گلژی به دست می‌آورد. این ویروس‌ها ژنومی با DNA دو رشته‌ای دارند و با استفاده از ترکیبی از آنزیم‌های ویروسی و سلولی برای رونویسی و ترجمه DNA خود، در هسته سلول میزبان تولید مثل می‌کنند. در مورد ویروس‌های هرپس، کپی‌های DNA ویروسی می‌تواند به صورت مینی - کروموزوم^۲ در هسته سلول‌های عصبی خاصی بماند. این ویروس‌ها به صورت نهفته باقی می‌مانند تا نوعی محرک فیزیکی یا روانی، چرخه تولیدمثل فعال ویروس را راه‌اندازی نماید. آلوده شدن سلول‌های دیگر با این ویروس‌های جدید تظاهرات تاولی هرپس، مانند تبخال لب یا تبخال تناسلی را ایجاد می‌کند. اگر کسی عفونت ویروسی هرپس را کسب کند، دوره‌های عود در طول زندگی‌اش رخ خواهند داد.

RNA به عنوان ماده ژنتیکی ویروس

با اینکه بعضی از فاژها و بیشتر ویروس‌های گیاهی RNA دار ویروس هستند، طیف گسترده‌ای از ژنوم‌های RNA در بین ویروس‌های آلوده کننده جانوران یافت می‌شوند. در میان سه نوع ژنوم RNA تک رشته‌ای که در ویروس‌های جانوری یافت می‌شوند، ژنوم ویروس‌های کلاس IV می‌تواند به طور مستقیم به عنوان mRNA عمل کرده، بلافاصله بعد از عفونت به پروتئین‌های ویروسی ترجمه شود. شکل ۷-۱۹ یک ویروس از کلاس V را نشان می‌دهد که در آن ژنوم RNA به عنوان الگوی برای ساخت mRNA عمل می‌کند. ژنوم RNA به رشته‌های مکمل RNA رونویسی می‌شود. این رشته‌ها، هم به عنوان mRNA و هم به عنوان الگو برای ساخت کپی‌های اضافی از RNA ژنومی عمل می‌کنند. تمام ویروس‌هایی که احتیاج به سنتز RNA ← RNA، برای ساخت mRNA دارند، دارای یک آنزیم ویروسی برای انجام این فرایند می‌باشند. در بیشتر سلول‌ها چنین آنزیمی وجود ندارد. این آنزیم ویروسی همراه ژنوم در داخل کپسید ویروس بسته‌بندی می‌شود. ویروس‌های RNA دار جانوری که پیچیده‌ترین چرخه‌های تولیدمثلی را دارند، رتروویروس‌ها^۳ (کلاس VI) می‌باشند. این

جدول ۱۹-۱ کلاس‌های ویروس‌های جانوری

کلاس / خانواده	پوشش	مثال / بیماری
I . DNA دو رشته‌ای (dsDNA)		
آدنوویروس (شکل b ۱۹-۳)	خیر	بیماری‌های تنفسی، تومورها
پاپووا ویروس	خیر	ویروس پاپیلوم (زگیل، سرطان گردن رحم) پولیوما ویروس (تومورها)
هرپس ویروس	بله	هرپس سیمپلکس I و II (تبخال لب، تبخال تناسلی)؛ واریسلا زوستر (آبله مرغان)؛ ویروس ایشیتین‌بار
پاکس ویروس	بله	ویروس آبله ویروس آبله گاوی

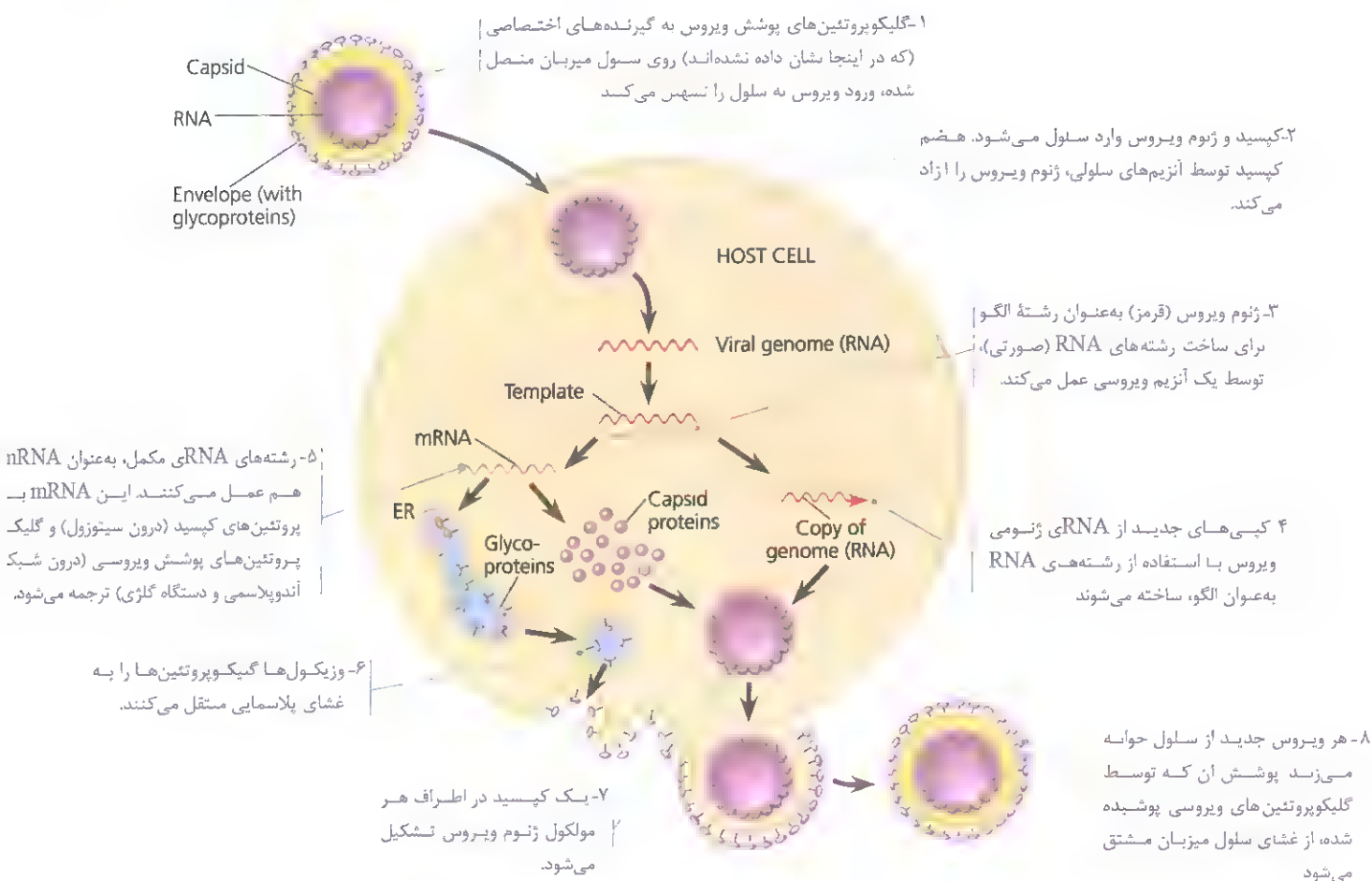
II . DNA تک رشته‌ای (ssDNA)		
پاروویروس	خیر	پاروویروس B19 (راش خفیف)
III . RNA دو رشته‌ای (dsDNA)		
رتو ویروس	خیر	روتا ویروس (اسهال) ویروس تب کننده کلرادو

IV . RNA تک رشته‌ای (ss RNA) که به عنوان mRNA عمل می‌کند		
پیکورناویروس	خیر	رینوویروس (سرماخوردگی) پوسو ویروس، ویروس هپاتیت A و دیگر ویروس‌های روده‌ای
کوروناویروس	بله	سندرم حاد تنفسی شدید (SARS)
فلای ویروس	بله	ویروس تب زرد ویروس نیل غربی ویروس هپاتیت C
توگا ویروس	بله	ویروس سرخچه ویروس انسفالیت اسبی

V . ssRNA، الگوی ساخت mRNA		
فیلوویروس	بله	ویروس ابولا (تسب خونریزی دهنده)
ارتومیکسو ویروس (شکل ۱۹-۳۴ و ۱۹-۹۵)	بله	ویروس آنفلوانزا
پارا میکسو ویروس	بله	ویروس سرخک، ویروس اوریون
رابدو ویروس	بله	ویروس هاری

VI . ssRNA، الگوی ساخت DNA		
رتروویروس	بله	ویروس نقص ایمنی انسان (AIDS/HIV)؛ ویروس‌های RNA دار توموری (لوکمی)

1- Herpesviruse
2- Mini-chromosome
3- Retroviruses



؟ یک ویروس نام ببرید که شما را آلوده کرده است و چرخه تولیدمثل مشابه این ویروس دارد. (راهنمایی: جدول ۱-۱۹ را ببینید).

سلول میزبان می‌شوند. بعضی دیگر از طریق اندوسیتوز به درون سلول راه می‌یابند. برای تمام RNA ویروس‌های پوشش‌دار، تشکیل پوشش جدید برای ویروس‌های جدید، از طریق مکانیسمی که در اینجا نشان داده شده، اتفاق می‌افتد.

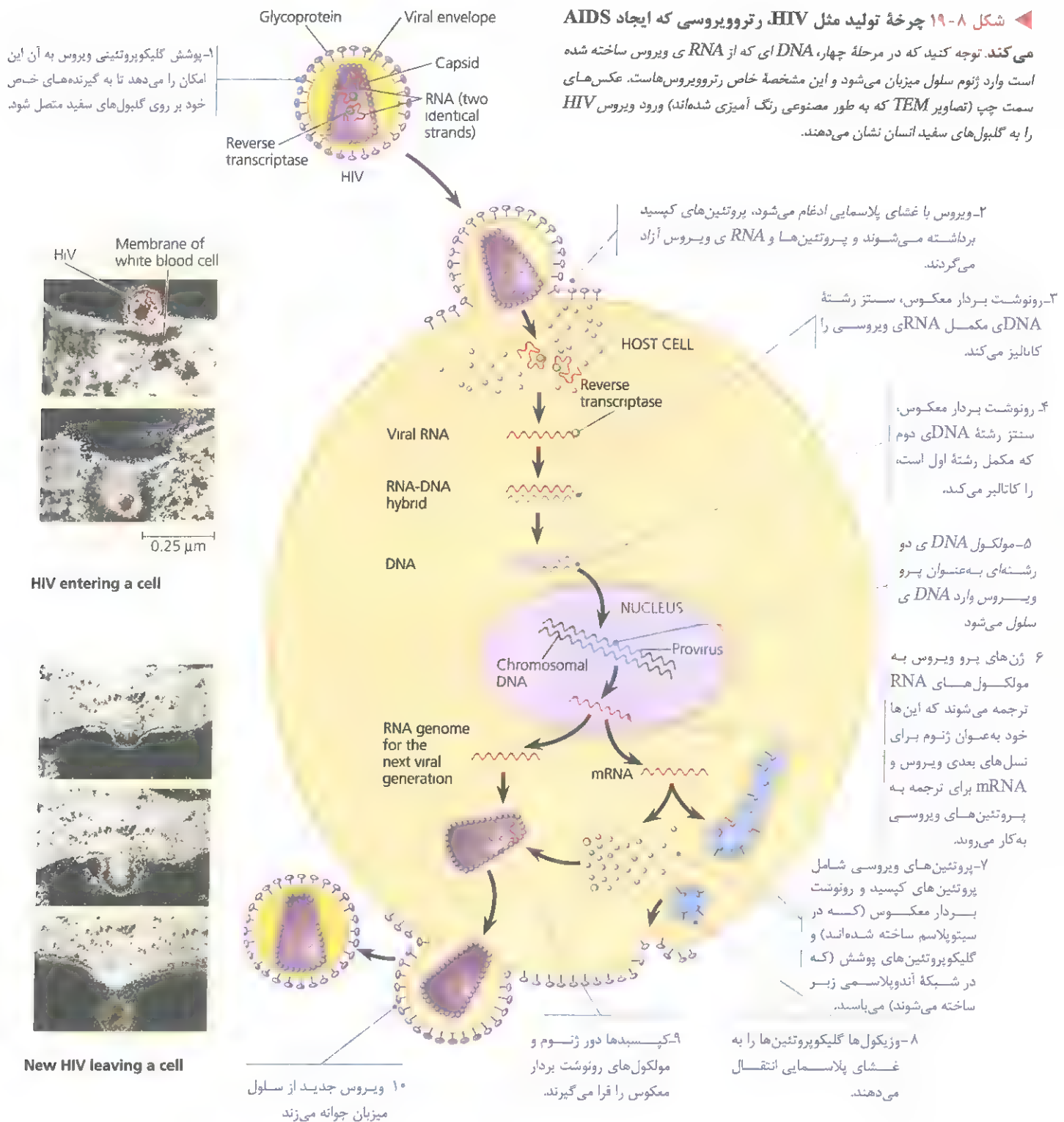
شکل ۷-۱۹ چرخه تولیدمثل یک RNA

ویروس پوشش‌دار. در اینجا یک ویروس با ژنوم RNA تک رشته‌ای که به عنوان الگوی برای ساخت mRNA عمل می‌کند، نشان داده شده است. بعضی از ویروس‌های پوشش‌دار از طریق ترکیب پوشش خود با غشای پلاسمایی سلول، وارد

شکل ۸-۱۹ چرخه تولید مثل HIV را دنبال می‌کند. این چرخه معمولاً در رتروویروس‌ها وجود دارد. پس از ورود HIV به سلول میزبان، مولکول‌های رونوشت بردار معکوس آن به درون سیتوپلاسم رها می‌شوند. در سیتوپلاسم، مولکول‌های رونوشت بردار معکوس سنتز DNA ویروسی را کاتالیز می‌کنند. سپس DNA ویروسی تازه‌ساز، وارد هسته آن سلول شده و داخل DNA کروموزومی هسته می‌شود. DNA ویروسی درج شده، یک پروویروس نامیده می‌شود که هرگز از ژنوم میزبان خارج نمی‌شود و به‌طور دائم در سلول میزبان باقی می‌ماند. (به‌خاطر داشته باشید که پروفاژ، برخلاف پروویروس، در شروع چرخه لیتیک، ژنوم میزبان را ترک می‌کند.) RNA پلی‌مراز میزبان مولکول‌های RNA را از روی DNA ویروسی، رونویسی می‌کند که هم به عنوان mRNA برای

ویروس‌ها مجهز به آنزیمی به نام رونوشت‌بردار معکوس^۱ هستند. این آنزیم رشته الگوی RNA را به DNA رونویسی کرده، یک جریان اطلاعاتی RNA ← DNA فراهم می‌آورد که خلاف جهت معمول است. این پدیده غیر معمول منشأ نام رتروویروس (رترو به معنی عقب‌گرد) می‌باشد. HIV (ویروس نقص ایمنی انسان)^۲ که اهمیت زیادی در پزشکی دارد رتروویروسی است که AIDS (سندرم نقص ایمنی اکتسابی)^۳ را ایجاد می‌کند. HIV و دیگر رتروویروس‌ها، ویروس‌های پوشش‌داری هستند که دو مولکول یکسان از RNA تک رشته‌ای و دو مولکول از رونوشت بردار معکوس دارند.

1- Reverse transcriptase
2- Human immunodeficiency virus
3- Acquired immunodeficiency syndrome



پافشاری بر این دیدگاه که قطعات DNA از سلولی به سلول دیگر می‌روند ما را به این نتیجه می‌رساند که ژنوم ویروس‌ها می‌توانند اشتراک بیشتری با ژنوم میزبان خود داشته باشند تا با ژنوم سایر ویروس‌ها که میزبان‌های دیگر را آلوده می‌کنند. از سوی دیگر، تحقیقات اخیر بر روی توالی ژنوم ویروس‌ها نشان داده است که توالی ژنتیکی برخی از ویروس‌ها کاملاً شبیه یکدیگر است، درحالی‌که ظاهراً خویشاوندی دوری با یکدیگر دارند. برای مثال برخی از ویروس‌های جانوری توالی‌هایی مشابه برخی از ویروس‌های گیاهی دارند. این تشابهات ژنتیکی می‌تواند نشانه‌ای از برجا ماندن گروهی از ژن‌های ویروسی باشد که در ابتدای تکامل سلول‌ها و سلول‌های یوکاریوتی میزبان، توسط انتخاب طبیعی برگزیده شده‌اند. بحث در مورد منشأ ویروس‌ها پس از شناخته شدن می‌می‌ویروس‌ها^۱ (بزرگ‌ترین ویروس‌هایی که تا کنون شناخته شده‌اند) مجدداً بالا گرفته است. می‌می‌ویروس‌ها ویروس‌های DNA داری هستند که کپسیدی به قطر ۴۰۰nm دارند (ابتدای نام این ویروس از کلمه Mimicking microbe یعنی تقلید کننده میکروب گرفته شده است. زیرا این ویروس به اندازه یک باکتری کوچک است). ژنوم این ویروس دارای ۱/۲ میلیون باز آلی است (تقریباً ۱۰۰ برابر ویروس آنفلوانزا) و در حدود ۱۰۰۰ ژن دارد. شاید جالب‌ترین نکته در مورد ژنوم می‌می‌ویروس‌ها این باشد که برخی ژن‌های آنها پروتئین‌هایی را رمز می‌کنند که در گذشته به‌عنوان علامت تشخیصی ژنوم سلولی بوده‌اند. این محصولات شامل پروتئین‌هایی است که در فرایندهای ترجمه، بازسازی DNA، تاخوردن پروتئین‌ها و ساخت پلی‌ساکاریدها بکار می‌روند. محققینی که می‌می‌ویروس‌ها را توصیف کرده‌اند بیان می‌دارند که اینها پیش از اولین سلول‌ها تکامل یافته‌اند و سپس رابطه استثماری با آنها برقرار کرده‌اند. برخی از دانشمندان با این نظر مخالفند و کماکان بر این باورند که ویروس‌ها بسیار بعدتر از سلول‌ها تکامل یافته‌اند و به سادگی ژن‌های خود را از سلول‌های میزبان خود دریافت کرده‌اند. این سؤال که آیا برخی سلول‌ها شاخه مجزای خود را در درخت زیستی داشته‌اند ممکن است برای مدتی بدون پاسخ بماند. رابطه تکاملی که اکنون بین ویروس‌ها و سلول‌های میزبان آنها در جریان است ویروس‌ها را ابزاری بسیار کارآمد در زمینه تحقیقات بیولوژی مولکولی می‌سازد. اطلاعات در مورد ویروس‌ها بسیار ارزشمند است زیرا ویروس‌ها تأثیر بسزایی بر روی تمامی جانداران به لحاظ قدرت بیماری‌زایی در آنها دارند.

سنتر پروتئین‌های ویروسی و هم به عنوان ژنوم ویروس‌های جدید می‌تواند عمل کند. ویروس‌های جدید تجمع یافته و از آن سلول آزاد می‌شوند. در فصل ۴۳، توضیح خواهیم داد که چگونه HIV موجب زوال سیستم ایمنی در بیماری ایدز می‌شود.

تکامل ویروس‌ها

تکامل ما این فصل را با این سؤال آغاز کردیم که آیا ویروس‌ها زنده هستند یا نه؟ در واقع ویروس‌ها دقیقاً مطابق تعریف ما از موجودات زنده نیستند. یک ویروس به تنهایی غیر فعال است و توانایی همانندسازی ژن‌های خود و یا ساختن ATP را ندارد. اما دارای برنامه‌ی ژنتیکی نوشته شده با زبان بین‌المللی حیات است. ما ویروس‌ها را به‌عنوان پیچیده‌ترین ارتباطات مولکولی می‌شناسیم یا ساده‌ترین نوع حیات؟ در هر دو صورت، ما باید کمی در تعریف خود از حیات تغییر ایجاد کنیم. با آنکه ویروس‌ها توانایی همانندسازی و یا فعالیت‌های متابولیک را به تنهایی ندارند، وجود رمزهای ژنتیکی موجب می‌شوند تا ارتباط تکاملی آنها را با دنیای زنده نتوان تکذیب کرد.

منشأ ویروس‌ها چیست؟ ویروس‌ها تمامی شکل‌های حیات را آلوده می‌کنند. نه تنها باکتری‌ها، جانوران و گیاهان بلکه آرکی‌ها، قارچ‌ها و جلبک‌ها و سایر آغازیان را نیز آلوده می‌کنند. از آنجایی که ویروس‌ها برای فعالیت‌های خود نیازمند سایر سلول‌ها هستند به‌نظر نمی‌رسد که در مراحل حیات پیش‌سلولی موجود بوده باشند اما پس از پیدایش سلول‌ها وارد چرخه تکامل شده‌اند. توجه بیشتر زیست‌شناسان مولکولی بر این فرضیه است که ویروس‌ها حاصل انتقال تکه‌ای از نوکلئیک اسید از یک سلول به سلول دیگر هستند که می‌تواند به دنبال آسیب غشای سلولی رخ داده باشد. تکامل ژن‌های رمز کننده کپسید موجب تسهیل آلوده کردن سلول‌های آسیب‌دیده شده است. کاندیدیهایی که به‌عنوان منشأ برای ژنوم ویروس‌ها مطرح هستند پلازمید و ترانسپوزون‌ها می‌باشند. پلازمیدها مولکول‌های DNAی کوچک و حلقوی هستند که در باکتری‌ها و یوکاریوت‌های تک‌سلولی که به آنها مخمر گفته می‌شود یافت می‌شوند. پلازمیدها مستقل از ژنوم سلول هستند و می‌توانند جداگانه همانندسازی کرده و یا از سلولی به سلول دیگر منتقل گردند. ترانسپوزون‌ها قطعاتی از ژنوم سلول هستند که می‌توانند از جایگاهی در ژنوم به جایگاه دیگر منتقل شوند. بنابراین نکته بسیار مهمی میان ویروس‌ها، پلازمیدها و ترانسپوزون‌ها مشترک است: آنها عناصر متحرک ژنتیکی هستند. ما در مورد پلازمید در فصول ۲۰ و ۲۷ و در مورد ترانسپوزون‌ها در فصل ۲۱ به تفصیل صحبت خواهیم کرد.

پرسش‌های مبحث ۲-۱۹

۱. تأثیرات فاز لیتیک (حاد) و فاز لیزوژنیک (معتدل) را بر روی سلول میزبان با هم مقایسه کنید.
 ۲. **ارتباط دهید** ویروس RNA دار در شکل ۷-۱۹ دارای یک RNA پلی‌مراز ویروسی است که در گام ۳ از چرخه تولیدمثل ویروس فعالیت می‌کند. این RNA پلی‌مراز را از لحاظ الگو و عملکرد کلی با RNA پلی‌مراز شکل ۹-۱۷ مقایسه کنید.
 ۳. چرا HIV یک رتروویروس خوانده می‌شود؟
 ۴. **چه می‌شد اگر؟** اگر شما محقق بودید که سعی در مبارزه با عفونت HIV را داشتید، تلاش در مهار کردن کدام یک از فرایندهای مولکولی می‌کردید؟ (به شکل ۸-۱۹ مراجعه کنید)
- برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۱۹-۳ ویروس‌ها، ویروئیدها و پریون‌ها بیماری‌زاهای خطرناکی برای جانوران و گیاهان هستند

بیماری‌هایی که توسط عفونت‌های ویروسی ایجاد می‌شوند انسان‌ها، محصولات کشاورزی و دام‌ها را در تمامی دنیا تحت تأثیر قرار می‌دهند. سایر عوامل کوچک‌تر و ساده‌تر که به‌عنوان ویروئیدها و پریون‌ها شناخته می‌شوند نیز در گیاهان و جانوران ایجاد بیماری می‌کنند.

بیماری‌های ویروسی در جانوران

عفونت‌های ویروسی می‌توانند از طرق مختلفی علائم بیماری را ایجاد کنند. ویروس‌ها می‌توانند از طریق آزادسازی آنزیم‌های هیدرولیز کننده از لیزوزوم‌ها موجب تخریب یا مرگ سلول گردند. برخی ویروس‌ها موجب می‌شوند تا سلول آلوده تولید توکسین‌هایی را بکند که موجب بروز علائم بیماری شوند. برخی دارای ترکیبات مولکولی هستند که سمی‌اند مثل پروتئین‌های پوشش. میزان تخریبی که یک ویروس توانایی ایجاد آن‌را دارد تا حدی وابسته به قدرت تجدید بافت آلوده شده توسط تقسیم سلولی است. مردم اغلب به‌طور کامل پس از ابتلا به سرماخوردگی بهبود می‌یابند زیرا بافت پوششی دستگاه تنفسی که توسط ویروس آلوده می‌گردد، می‌تواند خود را به‌طور کامل ترمیم کند. در عوض، تخریب ناشی از پولیوویروس‌ها (عامل فلج اطفال) در سلول‌های عصبی بالغ دائمی است، زیرا این سلول‌ها تقسیم نمی‌شوند و معمولاً نمی‌توان آنها را جایگزین نمود. بسیاری از علائم موقتی در عفونت‌های ویروسی مثل تب و درد در واقع حاصل تلاش خود بدن در مقابل عفونت است تا مرگ سلولی به علت ویروس‌ها.

سیستم ایمنی، سیستمی پیچیده و قسمتی مهم از دفاع طبیعی بدن است (به فصل ۴۳ مراجعه فرمایید). همچنین پایه‌ای برای ساخت ابزار پزشکی در مقابله با عفونت‌های ویروسی از جمله واکسن‌ها است — واکسن گونه‌ای بدون خطر یا قسمتی از یک بیماری‌زا است که سیستم ایمنی را تحریک می‌کند تا در مقابل بیماری‌زا عمل کند. آبله، یک بیماری ویروسی است که زمانی در بسیاری از نقاط جهان خسارات ویرانگری را بر جای می‌گذاشت. اما هم‌اکنون به‌واسطه برنامه واکسیناسیونی که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) برنامه‌ریزی شده ریشه‌کن شده است. گستره اندک میزبان در این ویروس — این ویروس تنها توانایی بیماری‌زایی در انسان را داراست — عامل بسیار مهمی در موفقیت این برنامه به شمار می‌رود. برنامه‌های مشابهی در مورد فلج اطفال و سرخک در جهان در حال اجراست. واکسن‌های تأثیرگذاری همچنین برای سرخجه، اورپون، هپاتیت B و تعدادی دیگر از بیماری‌های ویروسی اکنون در دسترس است.

با اینکه واکسن‌ها می‌توانند از بروز برخی بیماری‌های ویروسی جلوگیری کنند تکنولوژی پزشکی تاکنون توانایی اندکی را برای درمان بسیاری از عفونت‌های ویروسی دارد. آنتی‌بیوتیک‌ها که به ما کمک می‌کنند تا در عفونت‌های باکتریایی بهبود یابیم در مقابل ویروس‌ها ناتوانند. آنتی‌بیوتیک‌ها باکتری‌ها را از طریق مهار کردن آنزیم‌های خاصی که در باکتری‌ها وجود دارد می‌کشند و تأثیری بر روی یوکاریوت‌ها و آنزیم‌های ویروسی ندارند، اما تعدادی آنزیم که توسط ویروس‌ها ساخته می‌شوند هدفی برای برخی داروها گشته‌اند. بیشتر داروهای ضد ویروس شبیه نوکلئوزیدها هستند و در روند سنتز نوکلئیک اسید ویروس اختلال ایجاد می‌نمایند. از آسیکلوویر^۱ می‌توان به‌عنوان نمونه‌ای برای این گروه از داروها نام برد که مانع از تکثیر ویروس هرپس از طریق مهار پلی‌مراز ویروسی می‌شود. بر همین اساس آزیدوتیمیدین^۲ (AZT) نیز تکثیر HIV را از طریق ایجاد اختلال در سنتز DNA توسط رونوشت بردار معکوس محدود می‌کند. در دو دهه گذشته، تلاش بسیاری برای تولید داروهای ضد HIV انجام شده است. در حال حاضر درمان چند دارویی که با نام «کوکتل» معروف است اثر بیشتری داشته است. این رژیم‌های درمانی به‌طور معمول شامل دو داروی تقلیدکننده نوکلئوزیدی و یک مهار کننده پروتئاز است که سبب ایجاد اختلال در آنزیمی می‌شوند که ویروس را تشکیل می‌دهد.

1- Acyclovir
2- Azidothymidine

حتی در افرادی که به ویروس قبلی ایمن بوده‌اند. برای مثال همه‌گیری‌های آنفلوانزا یا اپیدمی‌های آن، به علت ایجاد گونه‌های جدیدی از آنفلوانزا رخ می‌دهد که مردم به آن ایمنی ندارند.

فرایند دومی که موجب ایجاد بیماری‌های ویروسی نوظهور می‌شود پخش شدن یک بیماری ویروسی از یک جمعیت کوچک و مجزای انسانی می‌باشد. برای مثال AIDS سال‌ها بدون نام و نشان و بدون اینکه به آن توجهی شود میان مردم پخش می‌شد. در این مورد، عوامل تکنولوژیکی و اجتماعی مثل توانایی مسافرت‌های بین‌المللی، انتقال خون، رفتارهای پر خطر جنسی و استفاده از مواد مخدر تزریقی موجب شد تا این بیماری ناشایع در بین مردم پخش شود.



(a) پاندمی آنفلوانزای ویروسی H₁N₁ در سال ۲۰۰۹. ویروس‌ها (به رنگ آبی) در این SEM رنگ‌آمیزی شده، بر روی یک سلول آلوده (به رنگ سبز) دیده می‌شوند.
(b) غربال‌گری پاندمی در سال ۲۰۰۹. در یک فرودگاه کره جنوبی، با استفاده از حسگرهای حرارتی، مسافرانی را که تب داشتند و احتمالاً دارای آنفلوانزای H₁N₁ بودند، شناسایی می‌کردند.



(c) پاندمی آنفلوانزا در سال ۱۹۱۸. بسیاری از افراد آلوده در بیمارستان‌های بزرگی مثل آنچه در تصویر می‌بینید تحت درمان قرار می‌گرفتند.

ویروس‌های نوظهور

ویروس‌هایی که ناگهانی پدید می‌آیند و یا دانشمندان پزشکی تازه با آنها برخورد می‌کنند به‌عنوان ویروس‌های نوظهور شناخته می‌شوند. HIV، ویروس بیماری AIDS، یک نمونه کلاسیک از این دسته ویروس‌هاست. این ویروس در اوایل دهه ۸۰ در سان‌فرانسیسکو دیده شد. البته در مطالعات بعدی مشخص شد که قبلاً نمونه‌ای نیز در سال ۱۹۵۹ در کنگو وجود داشته است. ویروس کشنده ابولا^۱ که در سال ۱۹۷۶ در مرکز آفریقا شناخته شد یکی از چندین ویروس نوظهوری است که موجب ایجاد تب هموراژیک^۲ (نوعی سندرم کشنده که با تب، استقراف، خونریزی شدید و اختلال در سیستم گردش خون شخص همراه است) می‌شود. برخی دیگر از ویروس‌های نوظهور خطرناک می‌توانند موجب انسفالیت یعنی التهاب مغز شوند. نمونه آن ویروس نیل غربی^۳ است که در سال ۱۹۹۹ در آمریکای شمالی شناخته شد و به ۴۸ ایالت سرایت کرد.

در اپریل ۲۰۰۹، یک همه‌گیری عمومی، یا اپیدمی از یک بیماری شبه آنفلوانزایی در مکزیک و ایالات متحده مشاهده شد. عامل عفونی این بیماری یک ویروس آنفلوانزای مشابه با ویروس‌های عامل آنفلوانزای فصلی بود که به سرعت شناسایی شد (شکل ۹a-۱۹). این ویروس خاص به دلایلی که شرح داده خواهند شد، H₁N₁ نامیده شد. این بیماری ویروسی به سرعت انتشار یافت و باعث شد در ژوئن ۲۰۰۹ که سازمان بهداشت جهانی (WHO) یک اپیدمی جهانی یا پاندمی را هشدار دهد. تا نوامبر ۲۰۰۹، این بیماری به ۲۰۷ کشور رسیده بود، بیش از ۶۰۰,۰۰۰ انسان را آلوده کرده و حدود ۸,۰۰۰ نفر را کشته بود. دست‌اندرکاران بهداشت عمومی با توصیه برای تعطیل کردن مدارس و سایر اماکن عمومی و پیشرفت واکسن‌ها به سرعت عکس‌العمل نشان دادند و تلاش‌ها برای غربال‌گری سرعت گرفتند (شکل ۹b-۱۹).

این گونه ویروس‌ها چگونه در بین انسان‌ها شیوع می‌یابند و موجب بیماری‌های مضر می‌شوند که قبلاً نادر بودند یا اصلاً مشاهده نمی‌شدند؟ سه فرایند موجب ایجاد بیماری‌های نوظهور ویروسی می‌شوند. اول و شاید از همه مهمتر، جهش در یک ویروس از قبل موجود است. ویروس‌های RNA دار دارای میزان بالایی از جهش هستند زیرا اشتباهاتی که در طی تکثیر ژنوم RNA رخ می‌دهد تصحیح نمی‌گردند. برخی از این جهش‌ها ویروس حاضر را به گونه جدیدی تبدیل می‌کند که می‌توانند ایجاد بیماری کنند،

- 1- Ebola virus
- 2- Hemorrhagic fever
- 3- West Nile virus

بازآرایی‌ها به همراه جهش، می‌توانند ویروس جدیدی را به وجود آورند که قادر است سلول‌های انسانی را نیز آلوده کند. انسان‌هایی که قبلاً هرگز با این سویه خاص برخورد نداشته‌اند، به آن ایمن نخواهند بود و ویروس نو ترکیب می‌تواند بسیار بیماری‌زا باشد. اگر این ویروس آنفلوآنزا با ویروس‌هایی که سرایت زیادی در میان انسان‌ها دارند، مخلوط شود، ممکن است بتواند به آسانی از انسانی به انسان دیگر انتقال یابد و این خود پتانسیل ایجاد یک همه‌گیری بزرگ انسانی را بسیار افزایش می‌دهد.

اگرچه آنفلوآنزای H1N1 در سال ۲۰۰۹ یک پاندمی قلمداد شد، اما خسارات جانبی آن به طور قابل توجهی کم‌تر از آنفلوآنزای سال ۱۹۱۸ بود. لکن، ۷۹٪ از موارد محرز H1N1 در سال ۲۰۰۹ در افراد زیر ۳۰ سال رخ دادند، و بیشترین میزان مرگ و میر در انسان‌های زیر ۶۴ سال رخ داد، یعنی برخلاف الگویی که برای آنفلوآنزای فصلی دیده شد. برخی دانشمندان فرض کردند که ویروس آنفلوآنزای سال ۱۹۱۸ نیای اغلب ویروس‌های H1N1 بعدی بود که اپیدمی به وجود آوردند، از جمله ویروسی که پاندمی ۲۰۰۹ را ایجاد کرد. افراد مسن احتمالاً با ویروس‌های H1N1 اولیه تماس داشته‌اند و ممکن است به آنها ایمن شده باشند. این امر می‌توانست توضیح دهد که چرا تماس با ویروس H1N1 سال ۲۰۰۹ برای افراد جوان کشنده‌تر بود. افراد جوان با احتمال کمتری با ویروس‌های H1N1 برخورد داشته و دفاع ایمنی تشکیل داده‌اند.

شاید آنفلوآنزای مرغی، تهدید طولانی‌مدت‌تری است که توسط ویروس H5N1 به وجود می‌آید. پرندگان اهلی و وحشی حامل ویروس H5N1 هستند. اولین انتقال مستند این ویروس به انسان‌ها در سال ۱۹۹۷ بود. در سال ۱۹۹۷، ۱۸ نفر در هنگ‌کنگ توسط H5N1 آلوده شدند و در نهایت ۶ نفر آنها مردند. در حالی که ویروس آنفلوآنزای سال ۲۰۰۹ به آسانی از انسانی به انسان دیگر انتقال یافت، گزارشات انتقال انسان به انسان آنفلوآنزای مرغی H5N1 کاملاً نادر هستند. اما آنچه که بیشتر مورد توجه قرار دارد، میزان کلی مرگ و میر ویروس H5N1 است، که بیش از ۵۰٪ است. علاوه بر این، طیف میزبانی H5N1 در حال گسترش است، که این امر موجب می‌شود تا احتمال ایجاد سویه‌های جدید ویروس، از طریق بازآرایی ماده ژنتیکی سویه‌های مختلف، افزایش یابد. اگر چنین اتفاقی رخ دهد و ویروس آنفلوآنزای مرغی H5N1 توانایی انتقال انسان به انسان را پیدا کند، آنگاه می‌تواند مانند پاندمی سال ۱۹۱۸ یک تهدید بزرگ برای بهداشت جهانی محسوب شود.

همان‌طور که مشاهده کردید، پدیده به وجود آمدن ویروس‌های نوظهور امری تازه نیست. آنها ویروس‌هایی هستند که قبلاً زندگی می‌کردند و اکنون تنها جهش یافته، در میان

منشأ سوم برای ایجاد بیماری‌های نوظهور ویروسی در میان انسان‌ها انتقال ویروس از حیوانات به انسان است. دانشمندان براین اعتقادند که در حدود سه چهارم از بیماری‌های جدید در انسان‌ها از این طریق شکل می‌گیرند. حیواناتی که آلوده به ویروس هستند و توانایی انتقال آن را دارند اما تحت تأثیر آن قرار ندارند (علائم بیماری را نشان نمی‌دهند)، به عنوان مخزن‌های طبیعی برای آن ویروس خاص شناخته می‌شوند. برای مثال پاندمی آنفلوآنزا در سال ۲۰۰۹ که قبلاً ذکر شد، احتمالاً از خوک‌ها به انسان‌ها انتقال یافت؛ به این دلیل در ابتدا «آنفلوآنزای خوکی» نامیده شد.

اپیدمی‌های آنفلوآنزا مثال مناسبی از تأثیر تغییر گونه یک ویروس بر روی زندگی انسان است. ویروس آنفلوآنزا سه نوع مختلف دارد. تیپ B و C که تنها انسان را آلوده می‌کنند و هیچ‌گاه ایجاد اپیدمی نکرده‌اند و تیپ A که گستره وسیعی از حیوانات مثل پرندگان، خوک‌ها، اسب‌ها و انسان‌ها را آلوده می‌کند. گونه‌های تیپ A آنفلوآنزا طی صد سال گذشته سه اپیدمی بزرگ را ایجاد کرده‌اند. بدترین آنها پاندمی (اپیدمی جهانی) آنفلوآنزای اسپانیایی بود که در سال‌های ۱۹۱۹ - ۱۹۱۸ رخ داد و ۴۰ میلیون نفر که شامل بسیاری از سربازان جنگ جهانی اول هم می‌شدند را به کام مرگ کشاند (شکل ۹۴-۱۹). مدارک حاکی از آن بودند که منشأ این آنفلوآنزا پرندگان بوده‌اند.

سویه‌های مختلف آنفلوآنزای تیپ A اسم‌های خاصی دارند برای مثال سویه‌ای که آنفلوآنزای ۱۹۱۸ را پدید آورد H1N1 نامیده می‌شود. نام ویروس نشان می‌دهد که کدام یک از دو نوع پروتئین سطحی ویروس وجود دارند: هم‌اگلوتینین (H) و نورآمینیداز (N). شانزده نوع مختلف هم‌اگلوتینین وجود دارد که به ویروس آنفلوآنزا کمک می‌کند تا به سلول‌های میزبان متصل شوند. ۹ نوع مختلف نورآمینیداز هم وجود دارد که موجب می‌شود قطعات جدید ویروسی از سلول‌های آلوده آزاد شوند. پرندگان دریایی به عنوان مخزنی برای ویروس‌هایی شناخته شده‌اند که انواع مختلفی از ترکیب‌های ممکن H و N را دارا هستند.

یک سناریوی ممکن برای پاندمی ۱۹۱۸ و سایر پاندمی‌ها، ایجاد جهش در حین انتقال ویروس از یک گونه میزبان به میزبان دیگر است. هنگامی که یک جانور مانند یک خوک یا یک مرغ به بیش از یک سویه از ویروس آنفلوآنزا آلوده می‌شود، اگر مولکول‌های RNA تشکیل دهنده ژنوم این ویروس‌ها با یکدیگر مخلوط شوند و طی گردایش ویروسی با یکدیگر ترکیب شوند، می‌توانند نو ترکیبی ژنتیکی انجام دهند. تصور می‌شود خوک‌ها میزبان تولید مثلی ویروس آنفلوآنزای سال ۲۰۰۹ بوده‌اند، ویروسی که حاوی توالی‌هایی از ویروس‌های آنفلوآنزای انسانی، خوکی و مرغی است. این

عمل مشابهی را انجام دهند. راه دیگر انتقال در گیاهان انتقال عمودی است که در این حالت گیاه عفونت را از والدین خود به ارث می برد. انتقال عمودی می تواند در روش های تکثیر غیر جنسی مثل قطعه قطعه شدن و یا تولید مثل جنسی رخ دهد.

هنگامی که ویروس وارد یک سلول گیاهی می شود و شروع به تکثیر می کند، ژنوم ویروس و پروتئین های مربوط به آن می توانند از طریق پلاسمودسم ها در گیاه پخش شوند. پلاسمودسم اتصال سیتوپلاسمی موجود در منافذ دیواره سلولی در سلول های مجاور است (به شکل ۲۰-۳۶ مراجعه کنید). عبور درشت مولکول های ویروسی از یک سلول به سلول مجاور توسط پروتئین های ویروسی که موجب بزرگ شدن پلاسمودسم ها می شوند تسهیل می گردد. دانشمندان تا کنون نتوانسته اند برای اکثر بیماری های ویروسی در گیاهان درمانی را پیدا کنند. بنابراین تلاش آنها بیشتر بر روی کشف راه هایی است که میزان انتقال این بیماری ها را کاهش دهند یا بذرهایی را پدید آورند که به این عوامل بیماری زا مقاوم تر باشند.

ویروئیدها و پریون ها: ساده ترین عوامل ایجاد کننده عفونت

نوعی دیگر از پاتوژن ها که به کوچکی و سادگی ویروس ها هستند ویروئیدها^۱ می باشند. اینها رشته های حلقوی از مولکول های RNA هستند و تنها چند صد نوکلئوتید دارند و گیاهان را آلوده می کنند. ویروئیدها نمی توانند پروتئین بسازند اما درون سلول های

◀ شکل ۱۰-۱۹ عفونت های ویروسی در گیاهان.

عفونت ویروسی موجب بروز لکه های نامنظم قهوه ای بر روی گوجه فرنگی ها (سمت چپ)، لکه های مشکی بر روی کدو تنبل (وسط) و ایجاد رگه های رنگی نامنظم در لاله به واسطه ی پخش نامنظم دانه های حاوی رنگیزه (سمت راست) شده است.



میزبان های فعلی بیشتر گسترده شده و یا میزبان های جدیدی یافته اند. تغییر در الگوی رفتاری میزبان و یا محیط اطراف آن می تواند احتمال ایجاد ویروس های نوظهور را افزایش دهد. برای مثال، یک جاده جدید می تواند ویروس را به جمعیتی مجزا از انسان ها برساند که قبلاً با چنین ویروسی برخورد نداشتند. همچنین تخریب جنگل ها برای گسترش شبکه های بزرگ راهی می تواند انسان ها را در معرض حیواناتی قرار دهد که میزبان ویروس هایی هستند که توان آلوده ساختن انسان ها را نیز دارا باشند.

بیماری های ویروسی در گیاهان

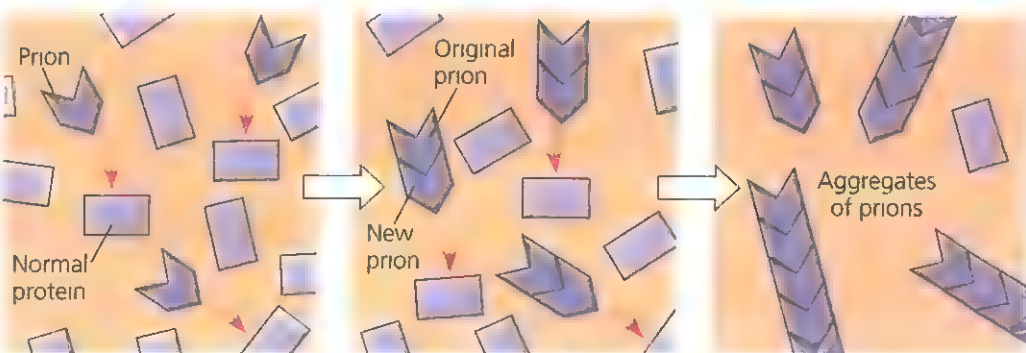
بیش از ۲,۰۰۰ نوع بیماری ویروسی در گیاهان شناخته شده اند که روی هم سالانه ۱۵ میلیارد دلار در سراسر جهان به محصولات کشاورزی خسارت وارد می کنند. علائم های شایع در بیماری های ویروسی گیاهان شامل لکه های قهوه ای بر روی برگ ها و میوه ها، عقب ماندگی در رشد، گل ها و یا ریشه های آسیب دیده است که همگی موجب از بین رفتن کیفیت محصولات می شوند (شکل ۱۰-۱۹).

ساختار پایه ای و نحوه تکثیر ویروس های گیاهی مشابه ویروس های جانوری است. بیشتر ویروس های گیاهی شناخته شده تاکنون، مثل ویروس موزائیک تنباکو (TMV) دارای ژنوم RNA هستند. کپسید اکثر آنها مانند TMV (شکل ۳-۱۹ را ببینید) به صورت مارپیچی است و مابقی کپسیدی بیست وجهی دارند.

بیماری های ویروسی در گیاهان از دو مسیر اصلی انتقال می یابند. در راه اول که به آن انتقال افقی نیز گفته می شود گیاه توسط یک منشأ خارجی آلوده می شود. از آنجایی که ویروس باید از سطح خارجی محافظت کننده گیاه (لایه اپیدرم) عبور کند، اگر گیاهی توسط باد یا سایر عوامل آسیب ببیند مستعد عفونت می گردد. گیاه خواران، به ویژه حشرات، خطری دوگانه محسوب می شوند، زیرا هم لایه محافظ گیاه را تخریب می کنند و هم می توانند به عنوان ناقلی برای ویروس، آن را از گیاهی به گیاه دیگر انتقال دهند. کشاورزان و باغداران نیز با استفاده از ابزار آلات خود می توانند

شکل ۱۱-۱۹ مدلی از چگونگی

تکثیر پریون ها. پریون ها در اصل حالت تغییر شکل یافته‌ای از پروتئین‌های نرمال مغزی هستند. هنگامی که پریون ها به پروتئین سالمی برخورد می‌کنند، موجب تغییر شکل در آن می‌شوند. این روند تا آنجایی ادامه می‌یابد که تجمع پریون ها موجب اختلال در عملکرد سلول و در نهایت ایجاد تخریب در مغز می‌شوند.



همین دوره کمون طولانی موجب شده تا عامل عفونت تا مدت‌ها قبل از ظهور اولین نشانه‌های بیماری ظاهر نگردد و این خود موجب می‌شود تا پریون‌ها فرصت زیادی برای گسترش بیابند. دوم اینکه پریون‌ها عملاً نابودی‌ناپذیر هستند؛ آنها توسط حرارت حاصل از گرمایی که برای پخت و پز به کار برده می‌شود، غیر فعال نمی‌شوند. تا به امروز هیچ درمانی برای بیماری‌های پریونی پیدا نشده است و امیدها برای پیدا کردن راه‌حل درمانی به تشخیص نحوه ایجاد عفونت در آنها وابسته است.

چگونه یک پروتئین که قابلیت تکثیر ندارد می‌تواند یک عامل عفونی قابل انتقال باشد؟ براساس یک مدل، پریون نوع تغییر شکل یافته‌ای از پروتئینی است که به‌طور طبیعی در سلول‌های مغزی یافت می‌شوند. هنگامی که پریون وارد سلولی می‌شود که حاوی این پروتئین است به گونه‌ای باعث می‌شود که شکل پروتئین سالم نیز به‌هم بخورد. سپس چندین پریون با هم جمع می‌شوند و مجموعه‌ای را تشکیل می‌دهند که سایر پروتئین‌های عادی را به پریون تبدیل می‌کنند که به زنجیره متصل می‌شوند (شکل ۱۱-۱۹). تجمع پریون‌ها در روند طبیعی سلول اختلال ایجاد می‌کند و موجب بروز علائم بیماری می‌گردد. این مدل زمانی که در سال ۱۹۸۰ توسط استنلی پروزینر^۳ ارائه شد خیلی مقبول نبود، اما اکنون بسیار مورد قبول است. پروزینر در سال ۱۹۹۷ به علت کارهایش بر روی پریون‌ها جایزه نوبل را دریافت کرد.

پرسش‌های بحث ۳-۱۹

۱. دو راه تبدیل یک ویروس به ویروس نوظهور را بیان کنید.
۲. انتقال عمودی و افقی را در عفونت‌های ویروسی گیاهان با هم مقایسه کنید.

۳. **چه می‌شد اگر؟** TMV تقریباً در تمامی محصولات حاصل از تنباکو وجود دارد. پس چرا عفونت TMV سیگاری‌ها را تهدید نمی‌کند؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

میزبان تکثیر می‌شوند، که ظاهراً از آنزیم‌های میزبان استفاده می‌کنند. به نظر می‌رسد که این RNAهای کوچک در سیستم تنظیم کننده‌ی رشد گیاهان اختلال ایجاد می‌کنند. نشانه‌ی بارز بیماری‌های ویروئیدی رشد غیر طبیعی و یا عقب ماندگی در رشد است. یک بیماری ویروئیدی به اسم کدنگ-کدنگ^۱ بیش از ۱۰ میلیون درخت نارگیل را در فیلیپین از بین برد.

نکته‌ی آموزنده‌ی ویروئیدها این است که یک مولکول به تنهایی می‌تواند یک عامل عفونی باشد و موجب پخش بیماری شود. اما ویروئیدها اسیدهای نوکلئیک هستند و قابلیت تکثیر آنها به خوبی شناخته شده است. نکته‌ی جالب‌تر در مورد پروتئین‌های بیماری‌زاست که پریون^۲ نام دارند. پریون‌ها عوامل بیماری‌زایی هستند که موجب ایجاد اختلالات مغزی در بعضی از حیوانات می‌شوند. این بیماری‌ها شامل: Scrapie در گوسفندان، جنون گاوی که صنعت دامداری را در سال‌های اخیر در اروپا به شدت تحت تأثیر قرار داده است؛ و بیماری Creutzfeldt-Jakob در انسان‌ها که در طی دهه‌ی گذشته جان ۱۵۰ نفر را در انگلستان گرفته است می‌باشند. به نظر می‌رسد که پریون‌ها از طریق غذا انتقال پیدا می‌کنند زیرا افراد پس از خوردن گوشت‌هایی مربوط به گاوهایی که دارای جنون گاوی بودند دچار بیماری شده‌اند. Kuru بیماری دیگری در انسان‌هاست که به واسطه‌ی پریون‌ها ایجاد می‌شود و در اوایل سال‌های ۱۹۰۰ در بومیان South Fore در گینه‌ی نو ظاهر شد. اوج اپیدمی بیماری Kuru در سال‌های ۱۹۶۰ موجب سردرگمی دانشمندان شد چون فکر می‌کردند این بیماری منشأ ژنتیکی دارد. کم کم سایر تحقیقات آنترپولوژیکال نشان داد که این بیماری چگونه گسترش می‌یابد. آدم‌خواری آیینی، عمل شایعی که میان بومیان South Fore رواج داشت، عامل گسترش آن بود. دو مشخصه در پریون‌ها بسیار اهمیت دارد. یک اینکه پریون‌ها بسیار آرام عمل می‌کنند و دوره‌ی کمون آنها حداقل ۱۰ سال است.

1- Codang - codang

2- Prion

19

مرور فصل

خلاصه مفاهیم کلیدی

۱۹-۱ هر ویروس از یک نوکلئیک اسید تشکیل می‌شود که

توسط یک پوشش پروتئینی احاطه شده است

○ پژوهشگران ویروس‌ها را در اواخر دهه ۱۸۰۰ از طریق بررسی بیماری‌های گیاهی - موزاییک تنباکو - کشف کردند.

○ ویروس یک ژنوم کوچک از جنس نوکلئیک اسید دارد که توسط کپسیدی پروتئینی پوشیده شده و در برخی موارد یک پوشش ویروسی از جنس غشا آن را فرا می‌گیرد که موجب تسهیل ورود ویروس به سلول میزبان می‌شود. ژنوم می‌تواند DNA یا RNAی دو یا یک رشته‌ای باشد.

در حالت کلی آیا ویروس‌ها موجودات زنده محسوب می‌شوند یا غیر زنده؟ توضیح دهید.

۱۹-۲ ویروس‌ها فقط در سلول‌های میزبان تولید می‌کنند

○ ویروس‌ها برای تولید مثل از آنزیم‌ها، ریبوزوم‌ها و مولکول‌های کوچک سلول میزبان خود استفاده می‌کنند. هر نوع ویروس طیف میزبانی خاص خود را دارد.

○ فاژها (ویروس‌هایی که باکتری‌ها را آلوده می‌کنند) می‌توانند از دو طریق تولید مثل کنند: چرخه لیتیک و چرخه لیزوژنیک.

فاژ به سلول میزبان متصل شده و DNAی خودش را به آن تزریق می‌کند.

DNAی فاژی

کروموزوم باکتریایی

پروفاژ

چرخه لیتیک

فاژ حاد یا فاژ معتدل

تخریب DNA میزبان

تولید فاژهای جدید

تخریب سلول میزبان موجب

ازادسازی فاژهای تولید شده

می‌شود

چرخه لیزوژنیک

تنها فاژ معتدل

ژنوم به صورت پروفاژ داخل کروموزوم باکتریایی می‌شود، که (۱) همانندسازی کرده و به سلول‌های دختری انتقال داده می‌شود و (۲) می‌تواند تحریک شده، از کروموزوم باکتریایی خارج شده و یک چرخه لیتیک را آغاز کند

○ اغلب ویروس‌های جانوری دارای پوشش هستند. رتروویروس‌ها (مثل HIV) از آنزیم رونوشت‌بردار معکوس استفاده می‌کنند و RNAی خود را به DNA تبدیل می‌کنند. این DNA می‌تواند با ژنوم میزبان به صورت پرو ویروس ادغام شود.

○ از آنجایی که ویروس‌ها تنها در سلول میزبان خود توانایی تولید مثل را دارند احتمالاً پس از پیدایش اولین سلول‌ها شروع به تکامل کردند و شاید از شکسته شدن نوکلئیک اسید سلول‌ها به وجود آمده باشند. بر روی منشأ ویروس‌ها هنوز بحث وجود دارد.

آلزیم‌هایی را شرح دهید که در اغلب سلول‌ها یافت نمی‌شوند، اما برای همانندسازی بعضی از ویروس‌ها ضروری هستند.

۱۹-۳ ویروس‌ها، ویروئیدها و پریون‌ها بیماری‌زاهای خطرناکی

برای جانوران و گیاهان هستند

○ علائم بیماری ویروسی می‌تواند حاصل آسیب مستقیم ویروس به سلول‌ها و یا نتیجه پاسخ سیستم ایمنی به آن باشد. واکنش‌ها با تحریک سیستم ایمنی موجب می‌شوند تا میزبان مقابل ویروس خاص ایمن باشد.

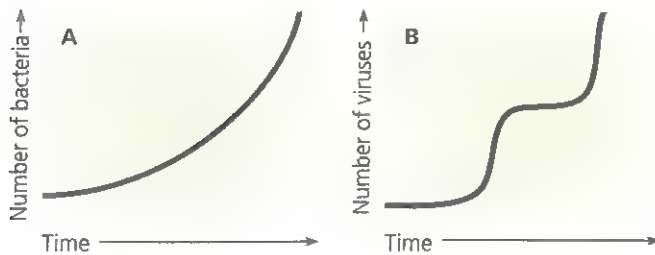
○ همه‌گیری‌های جدید بیماری‌های ویروسی در انسان‌ها معمولاً به وسیله ویروس‌هایی ایجاد می‌شود که دامنه میزبان‌های خود را افزایش داده‌اند. ویروس آنفلوآنزای H1N1 سال ۲۰۰۹، ترکیب جدیدی از ژن‌های ویروس‌های مرغی، انسانی و خوکی بود که یک پاندمی ایجاد کرد. ویروس آنفلوآنزای مرغی H5N1 به شدت تحت کنترل است زیرا پتانسیل ایجاد پاندمی شدیدی از آنفلوآنزا را دارد.

○ ویروس‌ها یا از طریق قسمت‌های تخریب شده دیواره سلولی وارد سلول‌های گیاهی می‌شوند (انتقال عرضی) و یا از والدین آنها به فرزندان‌شان به ارث می‌رسند (انتقال عمودی).

○ ساده‌ترین عوامل عفونت‌زا یعنی ویروئیدها، مولکول‌های RNAی عریانی هستند که گیاهان را آلوده کرده و موجب اختلال در رشد آنها می‌شوند. پریون‌ها عوامل کند اثر هستند که به طور بالقوه غیر قابل تخریب می‌باشند و موجب بیماری‌های مغزی در پستانداران می‌گردند.

چه چیزی باعث می‌شود که یک ویروس RNAدار نسبت به یک ویروس DNAدار با احتمال بیشتری به یک ویروس نوظهور تبدیل شود؟

سپس تعداد ویروس‌ها ناگهان به صورت پلکانی افزایش می‌یابد (نمودار B). تفاوت‌های این نمودارها را شرح دهید.



۹- درباره موضوع مطرح شده در زیر توضیح دهید

ساختار و عملکرد اگرچه اغلب دانشمندان، ویروس‌ها را به عنوان موجودات غیر زنده در نظر می‌گیرند، اما ویروس‌ها برخی از ویژگی‌های حیات را از خود نشان می‌دهند (از جمله ارتباط ساختار و عملکرد). در یک متن کوتاه (۱۰۰ تا ۱۵۰ لغت)، بحث کنید که چگونه ساختار یک ویروس با عملکرد آن مرتبط است.

خود را بیازمایید

با مراجعه به سایت www.masteringbiology.com

به سؤالات پندرگزینه‌ای ۱ تا ۵ پاسخ دهید.

۶- (سه کنید) شکل ۷-۱۹ را مجدداً رسم کنید و چرخه تولیدمثل یک ویروس با ژنوم تک رشته‌ای را که به عنوان mRNA عمل می‌کند در آن نشان دهید (ویروس کلاس IV).

۷- ارتباط تکاملی

موفقیت برخی از ویروس‌ها وابسته به قدرت آنها در ادغام سریع با سلول میزبان است. این ویروس‌ها دفاع میزبان را از طریق جهش‌های متوالی و تولید ویروس‌های گوناگون مختل می‌کنند و سیستم ایمنی نمی‌تواند به آنها حمله کند. بنابراین ویروسی که در ابتدای بیماری وجود داشته با آنچه در پایان بیماری یافت می‌شود متفاوت است. در مورد این مثال از تکامل بحث کنید.

۸- تحقیق علمی

هنگامی که باکتری جانوری را آلوده می‌کند تعداد باکتری‌ها به صورت تصاعدی زیاد می‌شود (نمودار A). پس از آلوده شدن توسط یک ویروس جانوری که دارای چرخه لیتیک است تا مدتی اثری از عفونت نیست.



◀ شکل ۱- ۲۰ چگونه این الگوی نقطه‌ها می‌تواند برای مقایسه بافت‌های طبیعی و سرطانی مورد استفاده قرار گیرد؟

مفاهیم کلیدی

- ۱- ۲۰ کپی کردن DNA توسط DNA پلیمراز در یک ژن یا قطعه‌ای از DNA را می‌توان به روشی ساده و سریع انجام داد.
- ۲- ۲۰ فن آوری DNA (آر.آ.بی.آ.بی) با بهره‌گیری از DNA پلیمراز و DNA پلیمراز معکوس، امکان می‌دهد تا DNA را به روشی ساده و سریع کپی‌برداری کنیم.
- ۳- ۲۰ کلون کردن با استفاده از پلاسمیدها و سلول‌های میزبان، امکان می‌دهد تا DNA را به روشی ساده و سریع کپی‌برداری کنیم.
- ۴- ۲۰ روش‌های مختلف برای فن آوری DNA، از جمله: PCR، Southern blot، Northern blot، و DNA microarray.

نگاه کلی

جعبه ابزار DNA

در سال ۲۰۰۱، خبر گذر از مرحله بسیار مهم علمی داده شد: محققان «اولین پیش‌نویس» توالی تمامی سه میلیارد جفت باز ژنوم انسان، به عنوان چهارمین یوکاریوتی که ژنوم آن توالی‌یابی شده است، را تکمیل کردند. این خبر جوامع علمی را به هیجان آورد. عده کمی در این میان به خود جرأت دادند که به توالی‌یابی ژنوم بیش از ۷۰۰۰ گونه، در عرض فقط نه سال آینده، فکر کنند. تا سال ۲۰۱۰، محققان توالی بیش از هزار گونه باکتریایی، ۸۰ گونه آرکی باکتریها و ژنوم ۱۰۰ یوکاریوت را به‌طور کامل تعیین کرده و تعداد بسیار بیشتری نیز در دست اجرا داشته‌اند.

این موفقیت‌ها را می‌توان به پیشرفت در فن آوری DNA نسبت داد. این فن آوری شامل روش‌های کار کردن روی DNA و

دست‌کاری آن می‌باشد که در دهه ۱۹۷۰ پایه‌گذاری شده بود. یک اقدام کلیدی، کشف روش‌های ساخت DNA نوترکیب^۱ بود. DNA نوترکیب، DNAی است که توالی نوکلئوتیدی آن از پیوند دو منبع مختلف (اغلب از گونه‌های مختلف) در آزمایشگاه یا یکدیگر حاصل می‌شود. این دست‌آورد، زمینه را برای پیشرفت‌های بعدی در روش‌های قدرتمند آنالیز و بیان ژن‌ها آماده کرد. چگونگی ساخت DNA نوترکیب و استفاده از فن آوری DNA برای پاسخ‌گویی به سؤالات اساسی زیستی یکی از مسائل مورد بررسی در این فصل هستند. در فصل بعدی (فصل ۲۱)، نشان خواهیم داد که این روش‌ها چگونه امکان تعیین توالی همه ژنوم‌ها را می‌دهند و بیان خواهیم کرد که چگونه از این توالی‌ها درباره فرایند تکامل و درباره خود ژنوم آموخته‌ایم.

یکی از مسائل دیگری که در این فصل به آن می‌پردازیم، چگونگی تأثیر پذیرفتن زندگی ما از فن آوری زیستی است، فن آوری که مربوط به دست‌کاری موجودات زنده یا اجزای آنها برای ساخت محصولات سودمند می‌باشد. فن آوری زیستی تاریخچه‌ای بسیار قدیمی دارد، مثل آزمایش‌هایی که برای اصلاح نژاد دام‌ها و استفاده از میکروب‌ها برای ساخت شراب و پنیر انجام می‌شده است. امروزه، فن آوری زیستی شامل «مهندسی ژنتیک»^۲ هم می‌باشد، علمی که به دست‌کاری مستقیم ژن‌ها برای اهداف علمی می‌پردازد. مهندسی ژنتیک انقلابی بزرگ در فن آوری زیستی ایجاد کرده و کاربردهای بالقوه آن را به مقدار زیادی گسترش داده است. ابزارهای مربوط به این جعبه‌ابزار DNA، امروزه در کارهای مختلفی استفاده می‌شوند و

کلون کردن DNA و کاربردهای آن: مروری کلی

بیشتر روش‌های کلون کردن قطعات DNA در آزمایشگاه ویژگی‌های عمومی مشترکی دارند. یک راهکار متداول، استفاده از باکتری‌ها و اغلب باکتری «اشریشیا کلائی»^۱ است. از فصل ۱۶ به یاد بیاورید که کروموزوم، *E. coli* یک مولکول DNA حلقوی بزرگ می‌باشد. به علاوه *E. coli* و بسیاری از باکتری‌های دیگر پلازمید دارند. پلازمید یک مولکول DNA حلقوی کوچک است که مستقل از کروموزوم باکتریایی همانندسازی می‌کند. یک پلازمید فقط تعداد کمی ژن دارد. این ژن‌ها ممکن است زمانی که باکتری در محیط خاصی قرار می‌گیرد، مورد استفاده قرار بگیرند ولی در بیشتر شرایط برای زنده ماندن یا تولیدمثل مورد نیاز نیستند.

برای کلون کردن قطعات DNA در آزمایشگاه، ابتدا پلازمید از باکتری استخراج شده و سپس DNA خارجی به درون پلازمید وارد می‌شود (شکل ۲-۲۰). پلازمید حاصل از این عمل اکنون یک مولکول DNA نو ترکیب است که از ترکیب DNA حاصل از دو منشاء مختلف تشکیل شده است. این پلازمید نو ترکیب به سلول باکتری وارد می‌شود و حاصل آن یک باکتری نو ترکیب است. این باکتری نو ترکیب تکثیر شده و یک کلون^۲ از باکتری‌های همسان تولید می‌کند. به دلیل آنکه باکتری‌های در حال تکثیر، پلازمید نو ترکیب را همانندسازی کرده و آن را به نسل‌های بعدی خود نیز انتقال می‌دهند، ژن خارجی نیز کلون شده و به عبارتی «کلون» می‌شود. تولید نسخه‌های زیاد از یک ژن منفرد، کلون کردن ژن نامیده می‌شود.

کلون کردن ژن برای دو هدف اساسی سودمند است: ایجاد نسخه‌های متعدد از یک ژن خاص و تولید یک محصول پروتئینی. دانشمندان می‌توانند نسخه‌های ژن کلون شده را از باکتری استخراج نموده و برای مصارف تحقیقات پایه یا اعطای یک توانایی متابولیک جدید به یک جاندار، به کار گیرند. به عنوان مثال، ژن مقاومت به آفات در یک گونه گیاه زراعی می‌تواند کلون شده و به گیاهان گونه دیگر انتقال داده شود. به علاوه، پروتئینی با مصارف پزشکی، همچون هورمون رشد را می‌توان به میزان زیاد از کشت باکتری‌های حامل آن ژن استخراج نمود.

اغلب ژن‌های رمزکننده پروتئین به میزان تنها یک نسخه در هر ژنوم وجود دارند (چیزی در حدود یک میلیونوم DNA ژنومی) بنابراین کلون کردن چنین قطعاتی، بسیار با ارزش به نظر می‌رسد.

همه چیز را از کشاورزی تا قوانین جنایی و تحقیقات پزشکی تحت تأثیر قرار داده‌اند. برای مثال در زمینه فن‌آوری ریزآرایه DNA^۱ که در شکل ۱-۲۰ نشان داده شده است، نقاط رنگی، سطح نسبی بیان ۲۴۰۰ ژن انسانی را نشان می‌دهند. با استفاده از آنالیز ریزآرایه، محققان می‌توانند به سرعت بیان ژن در نمونه‌های مختلف، مانند نمونه‌های به دست آمده از بافت‌های طبیعی و سرطانی را با هم مقایسه کنند. اطلاعاتی که از چنین مطالعاتی به دست می‌آید کمک شایانی به تحقیقات در زمینه سرطان و سایر بیماری‌ها کرده است.

در این فصل، ابتدا روش‌های اساسی برای دستکاری DNA و آنالیز بیان و عملکرد ژن را توضیح خواهیم داد. سپس پیشرفت‌های دیگر در زمینه کلون کردن موجودات زنده و تولید سلول‌های بنیادی را بررسی خواهیم کرد، روش‌هایی که هر دو، دانسته‌های پایه‌ای ما را از زیست‌شناسی گسترش دادند و به ما این امکان را بخشیدند تا دانسته‌هایمان را برای حل مشکلات جهانی به کار ببریم. در انتهای فصل به بررسی کاربردهای فن‌آوری DNA می‌پردازیم و با اشاره به بسیاری از مسائل اخلاقی و اجتماعی که با فراگیر شدن فن‌آوری DNA در زندگی ما بروز خواهد کرد، فصل را به پایان می‌بریم.

۱-۲۰ کلون کردن DNA^۲ تولید چندین نسخه از یک ژن

یا قطعه‌ای از DNA را میسر می‌سازد

زیست‌شناسان مولکولی که در حال مطالعه بر روی هر ژن خاص هستند همواره با یک چالش روبه‌رو بوده‌اند. مولکول‌های DNA طبیعی، بسیار بزرگ بوده و معمولاً ژن‌های زیادی را حمل می‌کنند. علاوه بر این، ژن‌ها تنها بخش کوچکی از DNA کروموزومی را اشغال کرده و باقی‌مانده DNA را توالی‌های غیررمزکننده تشکیل می‌دهند. به طور مثال، یک ژن منفرد انسانی تنها ۱۰۰۰۰۰ از DNA کروموزومی را تشکیل می‌دهد. مسأله پیچیده‌تر اینکه تمایز بین ژن و توالی‌های اطراف آن که تنها در توالی نوکلئوتیدی اختلاف دارند، مشکل می‌باشد. دانشمندان برای اینکه به طور مستقیم با ژن‌های خاص کار کنند، شیوه‌های نوینی را برای تولید قطعاتی از DNA با اندازه معین، در چندین نسخه یکسان ایجاد کرده‌اند که کلون کردن DNA نامیده می‌شود.

3- *Escherichia coli*

4- Clone

1- DNA microarray

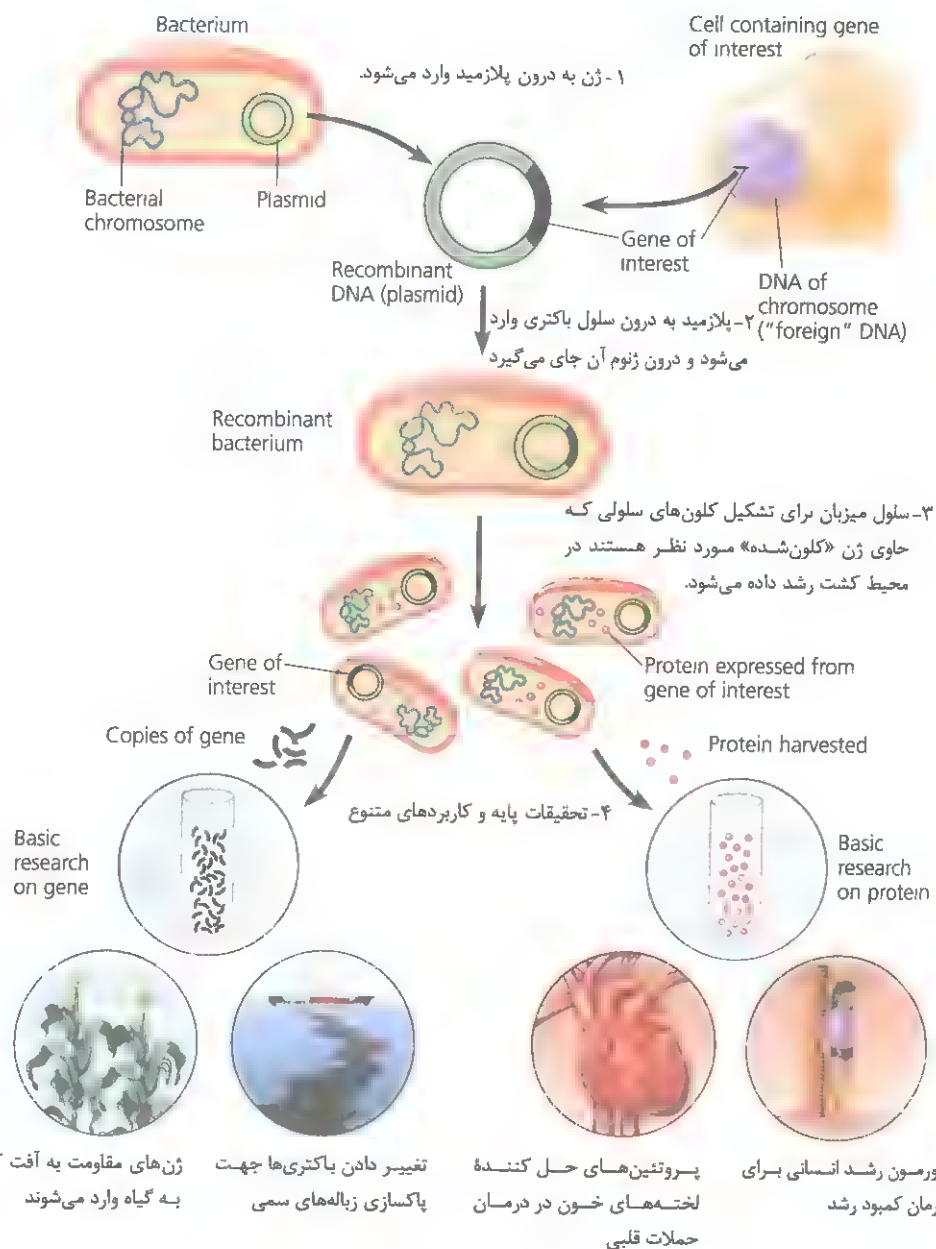
2- DNA cloning

محدودکننده^۱ یا آنزیم‌های محدودکننده^۲ نامیده می‌شوند در اواخر دهه ۶۰ توسط محققانی کشف شدند که مشغول مطالعه بر روی باکتری‌ها بودند. همان‌طور که در فصل ۱۹ آموختید، آنزیم‌های محدودکننده از باکتری‌ها در مقابل DNA مهاجم دیگر موجودات یا فاژها محافظت می‌کنند.

تاکنون صدها آنزیم محدودکننده مختلف شناسایی و جداسازی شده است. هر آنزیم محدودکننده به‌طور بسیار اختصاصی، یک توالی کوتاه خاص یا جایگاه برش^۳ را تشخیص و هر دو رشته DNA در درون این جایگاه را برش می‌دهد. DNA مربوط به خود باکتری نیز با افزودن گروه‌های متیل (CH_3 -) به بازهای آدنین و سیتوزین درون توالی‌هایی جایگاه برش محافظت می‌گردد.

قسمت بالای شکل ۲۰-۳ یک جایگاه برش که به‌وسیله آنزیم محدودکننده خاصی از *E. coli* شناسایی می‌شود را نشان می‌دهد. همان‌گونه که در این مثال نمایش داده شده، اغلب جایگاه‌های برش متقارن هستند. یعنی توالی نوکلئوتیدی هر دو رشته وقتی در جهت ۵' به ۳' خوانده شوند، یکسان هستند. بیشتر آنزیم‌های محدودکننده توالی‌های چهار تا هشت

نوکلئوتیدی را شناسایی می‌کنند. به‌دلیل آنکه توالی با این اندازه کوچک معمولاً (به‌طور تصادفی) بارها در یک مولکول DNA یافت می‌شود، یک آنزیم محدودکننده، برش‌های زیادی در مولکول



شکل ۲۰-۲ مروری بر کلون کردن ژن به‌وسیله پلاسمید باکتریایی و کاربردهای مختلف ژن کلون شده. در این طرح ساده شده از کلون کردن ژن در آزمایشگاه، شروع کار با پلاسمید استخراج شده از باکتری و ژن دلخواه از جاندار دیگر را نشان داده‌ایم. تنها یک نسخه از پلاسمید و یک نسخه از ژن دلخواه در بالای تصویر نشان داده شده، اما در عمل برای شروع کار، نسخه‌های بسیار زیادی از هر قطعه استفاده می‌شود.

استفاده از آنزیم‌های محدودکننده برای ساخت DNA

نوترکیب

با کشف آنزیم‌هایی که مولکول DNA را در تعداد محدودی از جایگاه‌های خاص برش می‌دانند، کلون کردن ژن و مهندسی ژنتیک امکان‌پذیر گردید. این آنزیم‌ها که اندونوکلازهای

1- Restriction endonucleases

2- Restriction enzymes

3- Restriction site

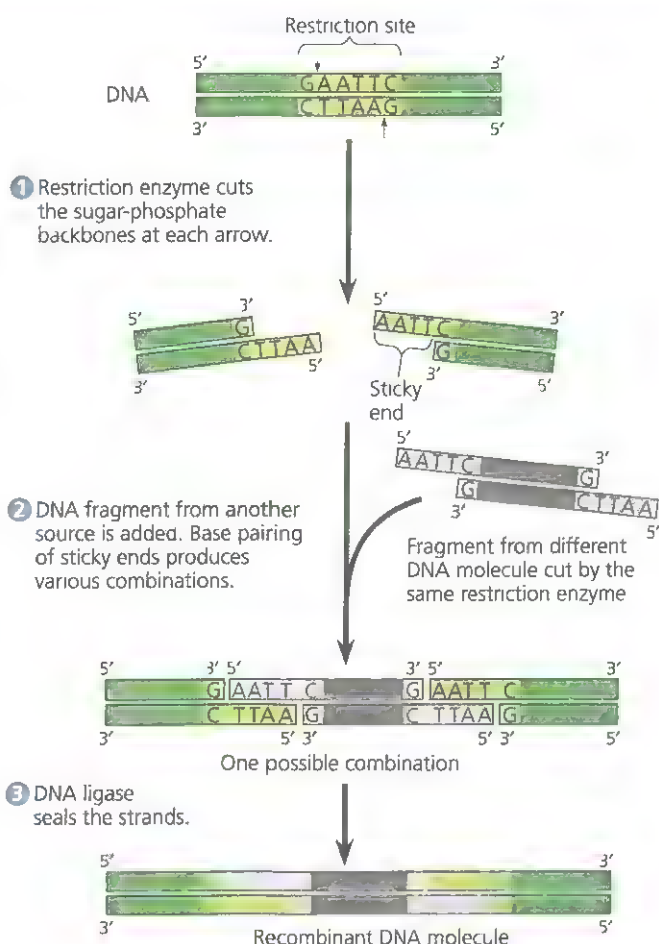
سودمندترین آنزیم‌های محدودکننده، اسکلت فسفات - قند موجود در دو رشته DNA را شکافته و همانند شکل ۳-۲۰ انتهای ناصاف ایجاد می‌کنند. قطعات برش‌یافته دورشته‌ای حاصل از عمل آنزیم، حداقل یک انتهای تک‌رشته‌ای به‌نام انتهای چسبیده^۲ دارند. این امتدادهای تک‌رشته‌ای کوتاه می‌توانند با انتهای چسبیده مکمل بر روی مولکول‌های DNA دیگری که با همین آنزیم برش یافته‌اند، پیوند هیدروژنی تشکیل داده و جفت شوند. چنین پیوندی موقتی می‌باشد ولی با استفاده از آنزیم DNA لیگاز^۳، اتصال دائم برقرار می‌شود. همان‌طور که در فصل ۱۶ آموختید، این آنزیم تشکیل پیوندهای کووالانسی را کاتالیز می‌کند و اسکلت‌های قند - فسفات را به هم متصل می‌سازد، برای مثال، قطعات اکازاکی^۴ را در طول همانندسازی به هم متصل می‌کند. همان‌گونه که در پایین شکل ۳-۲۰ مشاهده می‌کنید، اتصال DNA از دو منشأ مختلف به‌وسیله آنزیم لیگاز، یک مولکول DNA نوترکیب پایدار را به‌وجود می‌آورد.

کلون کردن یک ژن یوکاریوتی درون پلازمید باکتریایی

اکنون که درباره آنزیم‌های محدودکننده و DNA لیگاز مطالبی را آموخته‌اید، می‌توانیم نگاه دقیق‌تری به چگونگی کلون کردن ژن‌ها درون پلازمید بیندازیم. پلازمید اولیه، وکتور کلون کردن^۵ نامیده می‌شود که بنا به تعریف، مولکولی از DNA می‌باشد که می‌تواند DNA خارجی را به درون باکتری حمل کرده و در آنجا همانندسازی کند. به چند دلیل پلازمیدهای باکتریایی به‌طور وسیعی به‌عنوان وکتور استفاده می‌شوند. آنها به‌راحتی از باکتری جداسازی شده، با دست‌ورزی و ورود DNA خارجی به درون پلازمید در آزمایشگاه، تشکیل مولکول نوترکیب داده و دوباره به سلول‌های باکتریایی وارد می‌شوند. علاوه بر این، باکتری‌ها به علت سرعت تکثیر بالایی که دارند باعث تکثیر سریع پلازمیدها (و DNA بیگانه‌ای که حمل می‌کنند) می‌شوند.

تولید کلون‌های سلولی دارای پلازمیدهای نوترکیب

فرض کنیم محققانی هستیم که به مطالعه ژن بتا - گلوبین در یک گونه خاص از مرغ مگس علاقمندیم و می‌خواهیم تفاوت این پروتئین حمل‌کننده اکسیژن را با هم‌تایش در گونه‌های با فعالیت متابولیک کمتر بررسی کنیم. شکل ۴-۲۰ جزئیات یک روش برای کلون کردن ژن‌های مرغ مگس با استفاده از پلازمید باکتریایی به‌عنوان وکتور را نشان می‌دهد.



شکل ۳-۲۰ استفاده از آنزیم محدودکننده و DNA لیگاز برای

ایجاد DNA نوترکیب. در این مثال، آنزیم *EcoRI* یک توالی ۶ جفت‌بازی اختصاصی را (جایگاه برش) تشخیص داده و در اسکلت قند - فسفات موجود در این توالی برش زده و قطعاتی با انتهای چسبیده تولید می‌کند. قطعات با انتهای چسبیده مکمل می‌توانند جفت باز تشکیل داده و اگر این قطعات از مولکول‌های DNA مختلفی باشند، محصول DNA نوترکیب خواهد بود.

(رسم کنید) آنزیم محدودکننده *HindIII* توالی ۳'-AAGCTT-۵' را تشخیص می‌دهد و محل برش آن بین دو A می‌باشد. توالی دورشته‌ای را قبل و بعد از برش آنریمی رسم کنید.

DNA ایجاد کرده و یک مجموعه از قطعات محدودکننده^۱ مختلف ایجاد می‌کند. همه نسخه‌های مربوط به یک DNA خاص هنگامی که در معرض یک آنزیم محدودکننده قرار بگیرند، مجموعه یکسانی از قطعات محدودکننده به‌وجود می‌آورند. به عبارت دیگر، آنزیم محدودکننده مولکول DNA را تنها در یک الگوی خاص برش می‌دهد (در ادامه نحوه جداسازی قطعات مختلف برش‌یافته را خواهید آموخت).

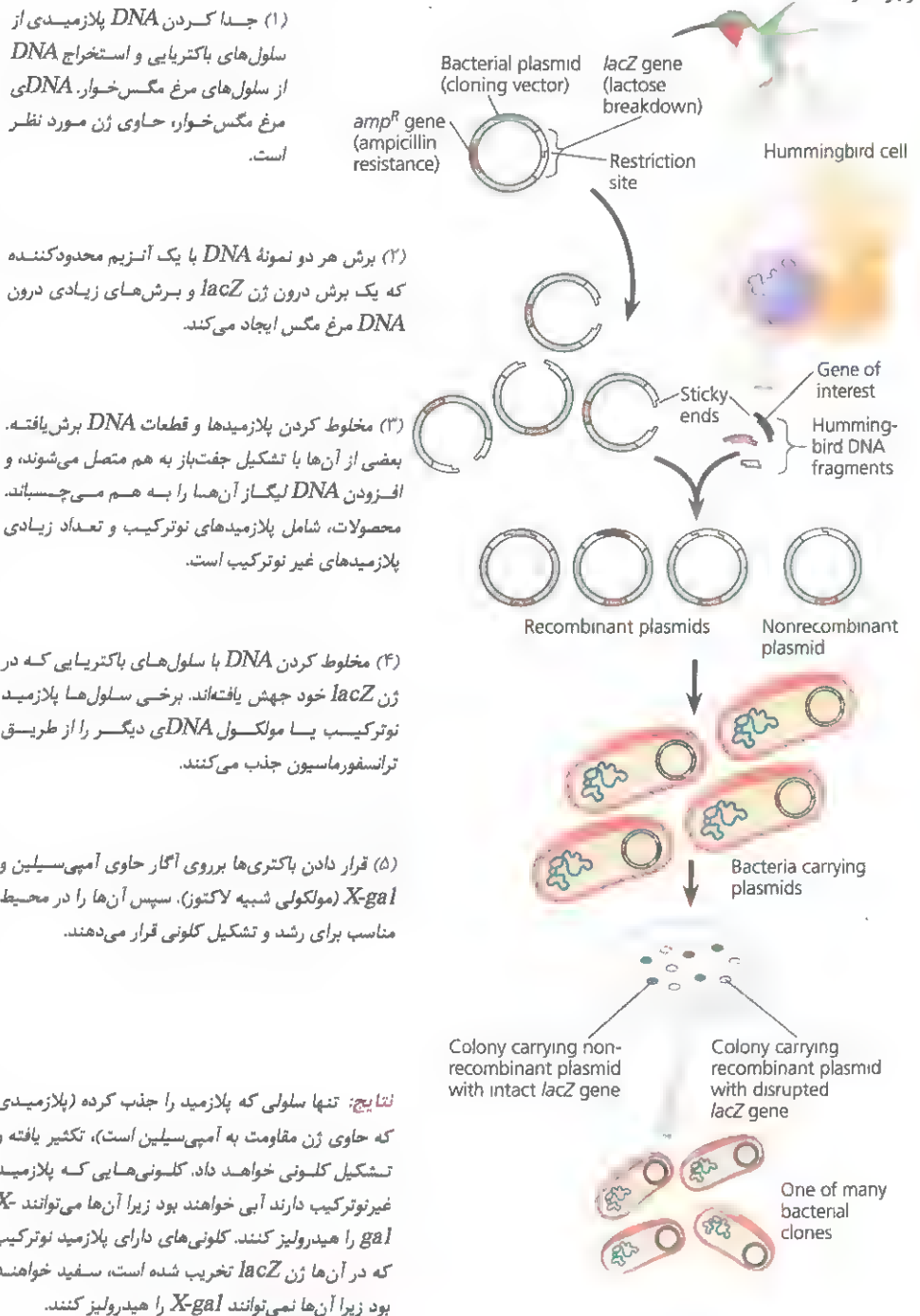
- 2- Sticky end
- 3- DNA ligase
- 4- Okazaki fragments
- 5- Cloning vector

- 1- Restriction fragments

(۱) نخست ما با جداسازی DNA ژنومی از سلول‌های مرغ مگس شروع می‌کنیم. همچنین وکتور منتخب خود را، که یک پلازمید باکتریایی خاص از سلول‌های *E. coli* است، جدا می‌کنیم. این پلازمید طوری مهندسی شده است تا دو ژن را که بعداً مورد استفاده خواهند بود، حمل کند. ژن amp^R که سلول‌های *E. coli* را به آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین مقاوم می‌کند و ژن *lacZ* که آنزیمی به نام گالاکتوزیداز را کد می‌نماید. این آنزیم قند لاکتوز را هیدرولیز می‌کند. این آنزیم همچنین قادر است تا یک مولکول مصنوعی مشابه به نام X-gal را هیدرولیز کند و یک محصول آبی رنگ ایجاد نماید. پلازمید فقط یک کپی از جایگاه برش دارد که توسط آنزیم محدودکننده در مرحله بعد مورد استفاده قرار می‌گیرد، شناسایی می‌شود. این جایگاه درون ژن *lacZ* قرار دارد.

(۲) پلازمید و DNA مرغ مگس خوار، هر دو، توسط یک آنزیم محدودکننده بریده می‌شوند. (۳) سپس این قطعات با یکدیگر مخلوط شده و بین انتهاهای چسبنده آنها پیوند برقرار می‌گردد. در مرحله بعد، DNA لیگاز را اضافه می‌کنیم. این آنزیم قطعاتی را که انتهاهای چسبنده‌شان باهم جفت شده است، به صورت کووالانسی به هم متصل می‌کند. بعضی از پلازمیدهای نوترکیب حاصل، حاوی قطعاتی از DNA مرغ مگس خواهند بود، مانند سه پلازمیدی که در شکل ۴-۲۰ نشان داده شده‌اند. یکی از این سه پلازمید وکتور ژن بتا - گلوبین است. این مرحله همچنین می‌تواند محصولات دیگری

کلون کردن ژن‌ها درون پلازمیدهای باکتریایی
کاربرد: کلون کردن ژن فرایندی است که برای تولید نسخه‌های بسیار زیادی از یک ژن خاص به کار می‌رود. این نسخه‌ها می‌توانند برای تعیین توالی ژن رمزکننده پروتئین یا در تحقیقات پایه و یا موارد دیگر استفاده شوند. روش: در این مثال، ژن‌های مرغ مگس به درون پلازمیدهایی از *E. coli* وارد می‌شوند. تنها سه پلازمید و سه قطعه DNA مرغ مگس نشان داده شده‌اند، اما در نمونه‌ها، میلیون‌ها نسخه از پلازمید و مخلوطی از میلیون‌ها نسخه از قطعات DNA مرغ مگس وجود دارند.



چه می‌شود اگر؟ اگر محیط کشتی که در مرحله ۵ استفاده شده است، فاقد آمپی‌سیلین بود، آیا سایر کلونی‌ها رشد می‌کردند؟ این کلونی‌ها چه رنگی می‌شدند؟

(۵) اول اینکه، کشت دادن تمام باکتری‌ها روی محیط مغذی جامد (آگار) حاوی آمپی‌سیلین به ما اجازه می‌دهد تا سلول‌هایی که پلازمید را دریافت کرده‌اند، چه نوترکیب و چه غیرنوترکیب، از سایر سلول‌ها تشخیص دهیم. تحت این شرایط فقط سلول‌های دارای پلازمید تکثیر می‌یابند. زیرا تنها این سلول‌ها هستند که حاوی ژن مقاومت به آمپی‌سیلین می‌باشند. هر باکتری درحال تکثیر یک کلون از سلول‌ها ایجاد می‌کند. زمانی که این کلون دارای 10^5 تا 10^8 سلول شود، به صورت یک توده یا یک کلونی روی آگار قابل مشاهده می‌گردد. در طول تکثیر سلول‌ها، تمام ژن‌های بیگانه‌ای که درون پلازمیدهای نوترکیب وجود دارند نیز کپی می‌شوند یا به عبارتی کلون می‌گردند.

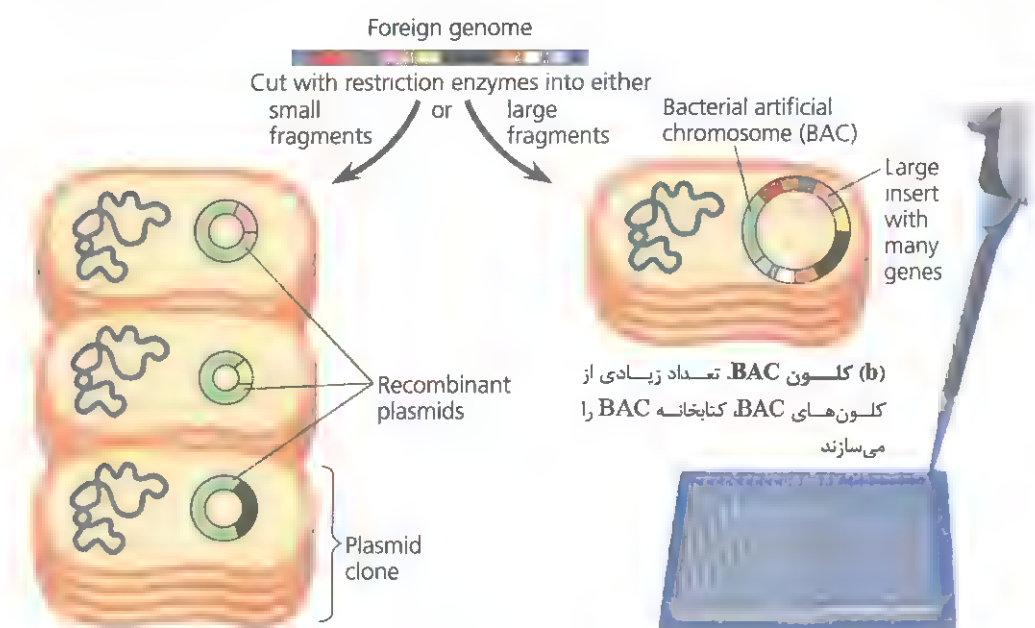
دوم اینکه، وجود X-gal در محیط کشت به ما اجازه می‌دهد تا کلونی‌هایی که حاوی پلازمید نوترکیب هستند را از کلونی‌های

دارای پلازمید غیرنوترکیب تشخیص دهیم. کلونی‌های دارای پلازمید غیرنوترکیب که ژن *lacZ* دست‌نخورده دارند، آنزیم بتا-گالاکتوزیداز فعال تولید می‌نمایند و X-gal موجود در محیط کشت را تجزیه می‌کنند. بنابراین یک محصول آبی‌رنگ ایجاد کرده و آبی به نظر می‌رسند. برعکس، کلونی‌های حاوی پلازمیدهای نوترکیب که ژن خارجی درون ژن *lacZ* آنها وارد شده است آنزیم بتا-گالاکتوزیداز فعال تولید نمی‌کنند و بنابراین سفید به نظر خواهند رسید.

این آزمایش علاوه بر ژن بتا - گلوبین مورد علاقه ما، تعداد زیادی از دیگر قطعات DNA مرغ مگس را هم کلون خواهد کرد. در حقیقت، کلونی‌های سفیدرنگ تمام توالی‌های ژنوم مرغ مگس خوار، شامل مناطق غیررمزکننده و همچنین ژن‌ها را نشان می‌دهند و به خاطر اینکه

تولید کند: مانند پلازمیدهایی که حاوی قطعات مختلفی از DNA مرغ مگس هستند، یا ترکیبی از دو پلازمید، یا یک پلازمید حلقوی غیرنوترکیب.

(۴) سپس این مخلوط DNA به باکتری‌هایی که دارای یک جهش در ژن *lacZ* در کروموزوم خود هستند، اضافه می‌شود. این جهش باعث می‌شود تا این سلول‌ها نتوانند لاکتوز یا X-gal را هیدرولیز کنند. تحت شرایط آزمایشی مناسب، سلول‌ها DNA خارجی را از طریق ترانسفورماسیون^۱ جذب می‌کنند. بعضی از سلول‌ها پلازمید نوترکیب را جذب می‌کنند، درحالی که بقیه ممکن است پلازمید غیرنوترکیب، قطعه‌ای از DNA غیررمزکننده مرغ مگس (یا اصلاً هیچ DNAی) را جذب کنند. ژن‌های *amp^R* و *lacZ* موجود در پلازمیدها به ما کمک می‌کنند تا این احتمالات را بررسی کنیم.



(c) نگاه‌داری کتابخانه‌های ژنومی. کتابخانه‌های ژنومی BAC و پلازمیدی معمولاً در ظروف پلاستیکی چند قسمتی نگاه‌داری می‌شوند. یک ظرف ۲۸۴ قسمتی در اینجا نشان داده شده است. هر کلون یک قسمت را اشغال می‌کند (کتابخانه مربوط به یک ژنوم کامل به چندین ظرف احتیاج خواهد داشت).

(a) کتابخانه پلازمیدی. تصویر، سه تا از هزاران «کتاب» موجود در کتابخانه پلازمیدی را نشان می‌دهد. هر «کتاب» یک کلون از سلول‌های باکتریایی است که حاوی نسخه‌هایی از قطعه ژنومی خارجی خاص (قطعات با رنگ‌های مختلف) در پلازمید نوترکیب خود هستند.

◀ شکل ۵-۲۰ کتابخانه ژنومی. یک کتابخانه ژنومی مجموعه‌ای از کلون‌های فاز یا باکتری است که هریک شامل نسخه‌هایی از یک قطعه DNA خاص از ژنوم خارجی هستند. این DNA خارجی در یک وکتور مناسب مانند یک پلازمید یا کروموزوم مصنوعی باکتریایی (BAC) وارد می‌شود. در یک کتابخانه ژنومی کامل، قطعات DNA خارجی، کل ژنوم یک جاندار را پوشش می‌دهند. توجه کنید که کروموزوم‌های باکتریایی در مقیاس درست رسم نشده‌اند. آن‌ها در واقع ۱۰۰۰ برابر بزرگ‌تر از حامل‌ها می‌باشند.

(۳۰-۱۰۰ kb) می‌باشد (شکل ۵b-۲۰). این اندازه بسیار بزرگ قطعه ورودی به پلازمید، تعداد کلونی‌هایی را که برای ساخت کتابخانه ژنومی مورد نیاز است به حداقل می‌رساند ولی از طرفی کار کردن با این قطعات در آزمایشگاه را دردسرساز می‌کند.

کلون‌های BAC معمولاً در ظروف پلاستیکی قسمت‌بندی‌شده نگهداری می‌شوند، به‌طوری‌که هر کلون در یک قسمت قرار می‌گیرد (شکل ۵c-۲۰). نگهداری منظم کلون‌ها از طریق جایگاهشان در ظرف، غربالگری هر ژن دلخواه را همان‌طور که خواهیم دید بسیار کارآمد می‌کند.

در یک کتابخانه ژنومی، ژن کلون شده بتا-گلوبین نه تنها شامل اگزون‌های دارای توالی‌های رمزگذار است، بلکه راه‌انداز، نواحی رونویسی نشونده و اینترون‌ها را نیز در بر دارد. برخی زیست‌شناسان ممکن است به خود پروتئین بتا-گلوبین علاقه‌مند باشند. این چنین محققانی می‌توانند نوعی دیگری از کتابخانه DNA را به‌وسیله با استخراج mRNA کاملاً پردازش شده از سلول‌هایی که ژن در آنها بیان شده است، تولید کنند (شکل ۶-۲۰). آنزیم نسخه‌بردار معکوس^۴ که از رتروویروس‌ها^۵ به‌دست می‌آید، در آزمایشگاه برای ساخت نسخه‌های DNA تک‌رشته‌ای از مولکول‌های RNA پیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌یاد بیاورید که انتهای ۳' RNA پیک، زنجیره‌ای از ریبونوکلوئید آدنین (A) دارد که دم پلی A- نامیده می‌شود. این موضوع امکان استفاده از یک رشته کوتاه دئوکسی‌ریبونوکلوئید تیمین (dT) به‌عنوان پرایمر برای رونویسی معکوس را فراهم می‌آورد. بعد از تجزیه آنزیمی RNA پیک، یک رشته ثانویه DNA که مکمل با اولی است به‌وسیله DNA پلی‌مراز ساخته می‌شود. DNA دورشته‌ای حاصل، DNA مکمل (cDNA)^۶ نامیده می‌شود. برای ایجاد کتابخانه، cDNA با افزودن جایگاه‌های برش آنزیم‌های محدودکننده به هر انتهای آن تغییر می‌یابد. در پایان، cDNA با روشی مشابه با ورود قطعات DNA ژنومی، وارد وکتور می‌شود. RNA پیک جدا شده از سلول مورد نظر، مخلوطی از تمام مولکول‌های RNA پیک می‌باشد که از ژن‌های متنوعی در سلول رونویسی شده است. بنابراین cDNA کلون شده یک کتابخانه ایجاد می‌کند که حاوی مجموعه ژن‌ها می‌باشد. به هر حال، یک کتابخانه DNA مکمل^۷ تنها بخشی از ژنوم، یعنی گروهی از ژن‌هایی که در سلول مورد مطالعه رونویسی می‌شوند را عرضه می‌کند.

آنزیم‌های محدود کننده توانایی شناسایی مرزهای ژن را ندارند، برخی ژن‌ها بریده شده و در میان دو یا چندین کلون تقسیم خواهند شد. به‌طور مختصر، به موضوع روش یافتن کلونی (کلونی سلولی) یا کلونی‌هایی که حاوی توالی‌های ژن بتا-گلوبین در میان بسیاری از کلونی‌های دیگر که دارای دیگر نسخه‌های DNA مرغ‌مگس‌خوار هستند خواهیم پرداخت. قبل از پاسخ‌گویی به این سؤال باید بررسی کنیم که کلون‌ها چگونه نگهداری می‌شوند.

ذخیره‌سازی ژن‌های کلون‌شده در کتابخانه‌های DNA

روش کلون کردن موجود در شکل ۴-۲۰ که با مخلوطی از قطعات مختلف مربوط به کل ژنوم جاندار آغاز می‌شود، روش «شات‌گان»^۱ نامیده می‌شود. در این روش هیچ ژن خاصی هدف کلون کردن نمی‌باشد. هزاران پلازمید نوترکیب مختلف که در مرحله ۳ روش شات‌گان ایجاد شده است، در مرحله ۵ هر کدام به‌صورت کلونی‌های سفید ظاهر می‌شوند. به مجموعه کامل کلون‌های حاوی پلازمید که هر کدام حامل نسخه‌هایی از قطعه خاصی از ژنوم اولیه می‌باشند، کتابخانه ژنومی^۲ اطلاق می‌شود (شکل ۵a-۲۰). اغلب دانشمندان اینگونه کتابخانه‌ها (یا حتی ژن‌های کلون شده خاص) را از محققان دیگر، مراکز فروش یا یک مرکز توالی‌یابی دریافت می‌کنند.

گونه‌های خاصی از یاکتریوفاژها نیز به‌عنوان وکتور برای ایجاد کتابخانه‌های ژنومی به کار گرفته می‌شوند. با استفاده از آنزیم‌های محدودکننده و DNA لیگاز قطعاتی از DNA بیگانه را می‌توان درون ژنوم فاژ وارد ساخت. مرحله آلوده‌سازی طبیعی اجازه تولید اجزاء فاژی جدید بسیاری را می‌دهد که هر کدام از آنها DNA بیگانه وارد شده را با خود حمل می‌کنند. امروزه، تنها در موارد خاصی از فاژها برای ایجاد کتابخانه‌های ژنومی استفاده می‌شود.

نوع دیگری از وکتورها که برای ایجاد کتابخانه مورد استفاده قرار می‌گیرد، کروموزوم مصنوعی باکتریایی (BAC)^۳ است. این حامل‌ها، با وجود نامی که دارند، پلازمیدهای ساده بزرگی هستند که فقط حاوی ژن‌های ضروری برای همانندسازی می‌باشند. از آنجایی که یک پلازمید استاندارد توانایی حمل قطعات DND^۳ ورودی بلندتر از ده‌هزار جفت باز (۱۰ kb) را ندارد، یکی از دستاوردهای استفاده از BAC‌ها به‌عنوان وکتور، توانایی آنها در حمل قطعات DNA^۳ وارد شده به طول ۳۰۰-۱۰۰ هزارباز

4- Reverse transcriptase

5- Retroviruses

6- Complementary DNA

7- cDNA library

1- Shotgun

2- Genomic library

3- Bacterial artificial chromosome

DNA مکمل به دست آورید. در مثال مربوط به پروتئین بتا-گلوبین مرغ مگس هم، کتابخانه DNA مکمل مناسب خواهد بود. ما می دانیم که چه سلول هایی ژن را بیان می کنند، بنابراین می توانیم با جداسازی RNA پیک از گلوبول های قرمز مرغ مگس خوار، کتابخانه را ایجاد کنیم. همچنین کتابخانه DNA مکمل برای مطالعه ژن های مسئول فعالیت های خاص در سلول های ویژه ای همچون سلول های مغزی و کبدی مفید می باشد. در پایان، اینکه می توان تغییرات الگوی بیان ژن را در حین تکوین تشخیص داد. این کار از طریق ساخت DNA مکمل از یک نوع سلول در زمان های مختلفی از زندگی یک جاندار انجام می شود.

جستجوی یک کتابخانه برای کلون های حاوی یک ژن مورد نظر

حال به نتایج شکل ۴-۲۰ برمی گردیم و آماده ایم تا تمام کلونی های دارای پلازمید نوترکیب (کلونی های سفیدرنگ) را برای یافتن یک کلونی از سلول هایی که حاوی ژن بتا - گلوبین مرغ مگس باشد، جستجو کنیم. DNAی این ژن می تواند با توالی مکملی از یک نوکلئیک اسید دیگر جفت شود، روشی که به آن دوره سازی نوکلئیک اسید^۱ گفته می شود و از طریق آن می توان ژن مورد نظر را شناسایی کرد. مولکول مکمل، یک نوکلئیک اسید کوتاه و تکرار شده ای است که می تواند از نوع DNA یا RNA باشد و کاوشگر نوکلئیک اسیدی^۲ نامیده می شود. اگر حداقل توالی نوکلئوتیدی بخشی از ژن دلخواه را بدانیم (گاهی از طریق توالی آمینواسیدی پروتئین رمز شده یا توالی نوکلئوتیدی ژن در یک گونه بسیار نزدیک)، می توانیم کاوشگر مکمل آن را بسازیم. برای مثال، اگر بخشی از توالی یک رشته از ژن دلخواه به صورت ۳'-GGCTAACTTAGC-۵' باشد می توانیم کاوشگری با توالی ۵'-CCGATTGAATCG-۳' بسازیم. هر مولکول کاوشگر که به طور اختصاصی با رشته مکمل از ژن دلخواه پیوند هیدروژنی برقرار می سازد، با یک ایزوتوپ رادیواکتیو یا یک ماده فلوروسنت نشان دار می شود. بنابراین می توان آن را ردیابی نمود.

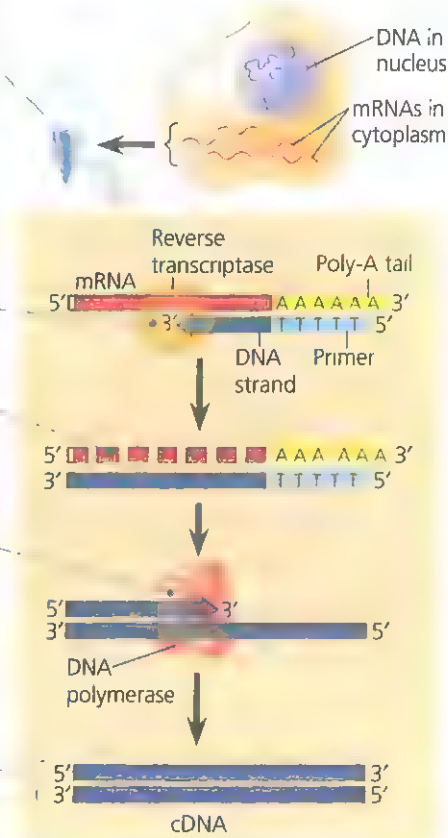
۱- آنزیم نسخه بردار معکوس به یک لوله آزمایشی حاوی mRNA جدا شده از یک نوع خاص سلول اضافه می شود.

۲- نسخه بردار معکوس با استفاده از mRNA به عنوان الگو و یک قطعه dT به عنوان پرایمر، نخستین رشته DNA را می سازد.

۳- mRNA توسط آنزیم دیگری تجزیه می شود.

۴- DNA پلی مرز با استفاده از یک پرایمر در مخلوط واکنش، رشته دوم را می سازد.

۵- cDNA ای ایجاد می شود که توالی کامل رمز کننده ژن را دارد اما فاقد اینترون ها است.



شکل ۶-۲۰ ساخت DNA مکمل (cDNA) از ژن های یوکاریوتی.

DNA مکمل، DNAی است که در محیط آزمایشگاه با استفاده از mRNA به عنوان الگوی اولین رشته ساخته می شود. چون mRNA فقط اگزون ها را داراست، DNA مکمل دورشته ای حاصل، فقط حاوی توالی رمزگذار است و اینترون ها را ندارد. با وجود اینکه در اینجا فقط یک mRNA نشان داده شده است، مجموعه نهایی DNAهای مکمل تمام mRNAهایی است که در سلول موجود هستند.

کتابخانه های ژنومی و DNA مکمل، هر یک بسته به نوع مطالعه، مزایای خاصی دارند. اگر می خواهید ژنی را کلون کنید اما مطمئن نیستید که در چه نوع سلولی بیان شده و یا آن نوع سلول را در اختیار ندارید، معمولاً کتابخانه ژنومی برای دستیابی به این ژن مناسب است. همچنین اگر خواهان دستیابی به توالی های تنظیمی یا اینترون های همراه ژن باشید به کتابخانه ژنومی نیاز دارید، زیرا این توالی ها از RNA پیک پردازش شده حذف گردیده و در کتابخانه DNA مکمل وجود ندارند. با این وجود، اگر تنها خواهان توالی رمزکننده ژن هستید می توانید قسمت اصلی ژن را از کتابخانه

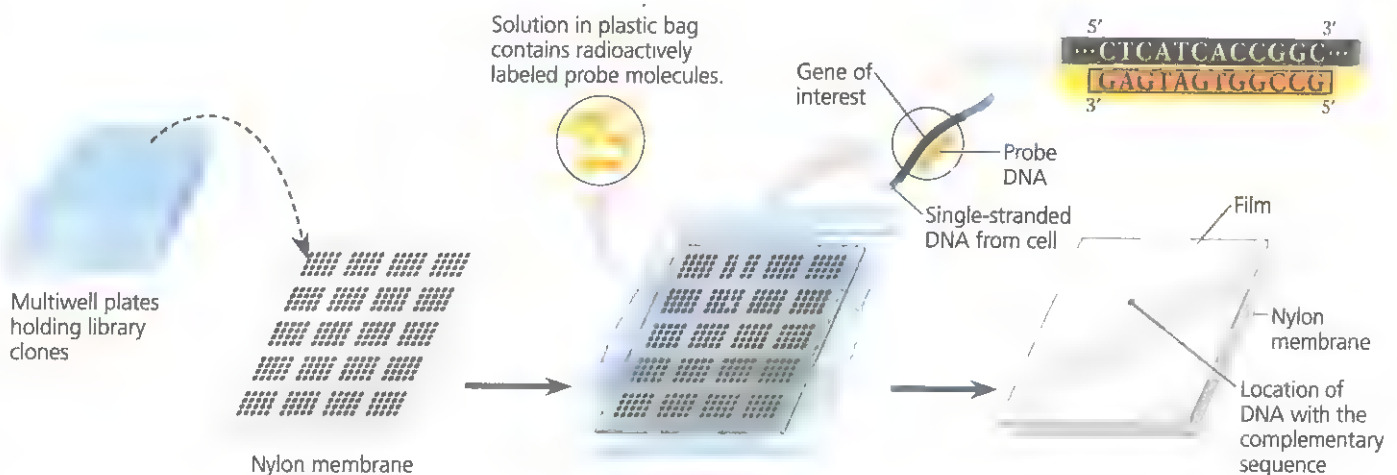
1- Nucleic acid hybridization

2- Nucleic acid probe

شناسایی یک توالی خاص DNA با دورگه‌سازی به وسیله کاوشگر نوکلئیک اسیدی

روش: سلول‌های موجود در هر کلون به یک غشای نایلونی ویژه منتقل می‌شوند. هر غشا دارای فضای کافی برای هزاران کلون است (بسیار بیشتر از چیزی که اینجا نشان داده شده است) بنابراین فقط تعداد کمی غشا برای نگه‌داری کلون‌های کتابخانه مورد نیاز است. این مجموعه غشاها یک کتابخانه منظم است که می‌تواند برای یک ژن خاص با استفاده از کاوشگر نشان‌دار جستجو شود. در اینجا کاوشگر، نوکلئوتید رادیواکتیو است ولی سایر نشانگرهایی که معمولاً استفاده می‌شوند آنزیم‌هایی می‌باشند که با پیوند کووالانسی به نوکلئوتید کاوشگر متصل می‌گردند. این آنزیم می‌تواند یک محصول رنگی یا درخشان تولید کند.

کاربرد: دورگه‌سازی با یک کاوشگر نوکلئیک اسیدی مکمل، DNA خاصی را درون مخلوطی از مولکول‌های DNA شناسایی می‌کند. در این مثال، مجموعه‌ای از کلون‌های باکتریایی از کتابخانه ژنومی مرغ مگس غربال شده است تا کلون‌هایی که حاوی یک پلازمید دارای ژن دلخواه هستند شناخته شوند. کتابخانه در ظروف چند قسمتی نگه‌داری می‌شود به طوری که هر کلون در یک چاهک قرار دارد (شکل ۵C-۲۰ را ببینید).



(۱) سلول‌های موجود در هر چاهک که معرف یک کلون هستند ظرف به ظرف به یک نقطه معین روی یک غشای نایلونی ویژه منتقل می‌شوند. غشای نایلونی به گونه‌ای تیمار می‌شود که سلول‌ها را می‌شکافد و DNA آنها را واسرشت می‌کند. DNAهای تک رشته‌ای حاصل به غشا می‌چسبند.

(۲) غشا سپس در محلولی که حاوی مولکول‌های کاوشگر رادیواکتیو و مکمل ژن مورد نظر است قرار می‌گیرد. چون DNA ثابت شده روی غشا تک رشته‌ای است، کاوشگر تک رشته‌ای می‌تواند با هر DNA مکمل جفت شود. سپس DNA اضافه شسته می‌شود. (یک لکه حاوی دورگه‌های کاوشگر رادیواکتیو - DNA در اینجا با رنگ نارنجی نشان داده شده است ولی ممکن است هنوز قابل رؤیت نباشد).

(۳) غشا زیر فیلم عکاسی قرار می‌گیرد و مناطق رادیواکتیو در معرض فیلم گذاشته می‌شوند (اتوردیوگرافی). لکه‌های سیاه روی فیلم محلی را مشخص می‌کنند که در غشا، DNA با کاوشگر دورگه‌سازی شده است. این محل را می‌توان به چاهک اصلی که حاوی کلون باکتریایی بوده و حاوی ژن دلخواه می‌باشد، نسبت داد.

نتایج: لکه سیاه روی فیلم عکاسی محل کلون حاوی ژن مورد نظر را مشخص می‌کند. با استفاده از کاوشگرهای دارای توالی‌های نوکلئوتیدی متفاوت، محققان می‌توانند مجموعه کلون‌های باکتریایی را برای ژن‌های مختلف جستجو کنند.

یکسان در DNA موجود در منابع دیگر، مانند گونه‌های دیگر پرنده‌گان، استفاده کنیم.

بیان ژن‌های یوکاریوتی کلون‌شده

اگر ژن خاصی در سلول‌های میزبان کلون شود، محصول پروتئینی آن را می‌توان در مقادیر زیاد برای اهداف تحقیقاتی یا کاربردهای عملی تولید کرد. موضوعی که در مبحث ۴-۲۰ بیشتر به آن می‌پردازیم. ژن‌های کلون‌شده می‌توانند در سلول‌های یوکاریوتی و پروکاریوتی به پروتئین بیان شوند که هریک مزایا و معایب خاص خود را دارد.

کلون‌های موجود در کتابخانه ژنومی مرغ مگس را به یاد بیاورید که در یک ظرف چندین قسمتی نگهداری می‌شدند (شکل ۵C-۲۰ را ببینید). اگر ما چند سلول از هر قسمت را به یک مکان معین روی غشای نایلونی یا نیتروسلولوزی منتقل کنیم، می‌توانیم تعداد زیادی از کلون‌ها را از نظر وجود DNA مکمل با کاوشگر DNA به صورت همزمان بررسی نماییم (شکل ۷-۲۰).

زمانی که محل یک کلون حاوی ژن بتا - گلوبین را تشخیص دادیم می‌توانیم تعدادی از سلول‌های کلونی را در یک ظرف بزرگ محیط کشت مایع رشد دهیم و سپس تعداد زیادی از کپی‌های ژن را برای مطالعه خود جداسازی کنیم. ما همچنین می‌توانیم از این ژن کلون‌شده به عنوان یک کاوشگر برای شناسایی ژن‌های مشابه یا

سیستم‌های بیان باکتریایی

واداشتن یک ژن کلون شده یوکاریوتی به فعالیت در میزبان باکتریایی مشکل است زیرا بخش‌هایی از فرایند بیان ژن در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها متفاوت می‌باشد. برای چیره‌شدن بر تفاوت‌های موجود در توالی‌های تنظیمی و راه‌اندازها معمولاً دانشمندان از وکتور بیانی^۱ سود می‌جویند. یک وکتور بیانی، در بالادست محل ورود ژن یوکاریوتی دارای یک راه‌انداز پروکاریوتی بسیار فعال است. بنابراین باکتری میزبان، راه‌انداز را شناسایی نموده و ژن خارجی که اکنون به راه‌انداز وصل است را بیان می‌کند. به این شکل، حامل‌های بیانی تولید پروتئین‌های یوکاریوتی زیادی را در باکتری‌ها امکان‌پذیر می‌سازند.

مشکل دیگری که همراه با بیان ژن‌های کلون‌شده یوکاریوتی در باکتری‌ها به چشم می‌خورد، وجود نواحی غیررمزکننده^۲ (اینترون‌ها) در اکثر ژن‌های یوکاریوتی است. اینترون‌ها ژن‌های یوکاریوتی را بسیار بلند و دست‌وپاگیر ساخته و از بیان صحیح ژن‌ها توسط باکتری‌ها که دستگاه پیرایش RNA را ندارند، جلوگیری می‌کنند. با استفاده از DNA مکمل (cdNA) ژن دلخواه، که تنها حاوی اگزون‌ها می‌باشد می‌توان بر این مشکل غلبه کرد.

سیستم‌های کلون کردن و بیان یوکاریوتی

به‌جای باکتری‌ها، زیست‌شناسان با بهره‌گیری از سلول‌های یوکاریوتی مانند مخمر به‌عنوان میزبان کلون سازی و بیان ژن‌های یوکاریوتی دلخواه می‌توانند از ناسازگاری‌های بین سیستم یوکاریوتی و پروکاریوتی جلوگیری کنند. سلول‌های مخمر (قارچ تک‌سلولی) دو امتیاز دارند: آنها همانند باکتری‌ها به آسانی رشد کرده و از پلازمید برخوردارند که این امر در بین یوکاریوت‌ها نادر است. دانشمندان حتی پلازمیدهای نوترکیبی ساخته‌اند که از ترکیب DNA باکتری و مخمر ایجاد شده و قادر است در هر دو نوع سلول همانندسازی کند.

دلیل دیگر به‌کارگیری مخمر برای بیان ژن‌های یوکاریوتی کلون شده این است که برای فعال شدن بسیاری از پروتئین‌های یوکاریوتی لازم است که این پروتئین‌ها دستخوش تغییرات پس از ترجمه مانند افزودن کربوهیدرات یا گروه‌های لیپیدی گردند. باکتری‌ها نمی‌توانند چنین تغییراتی را اعمال کنند و اگر ژنی که نیازمند چنین پردازشی است متعلق به پستانداران باشد حتی سلول‌های مخمری نیز قادر نیستند پروتئین را به‌طور صحیح تغییر

دهند. به این منظور چندین نوع سلول کشت‌شده به‌عنوان سلول‌های میزبان وجود دارند که شامل برخی از رده‌های سلولی پستانداران و یک رده سلولی حشره است که می‌تواند توسط ویروسی که DNA نوترکیب را با خود حمل می‌کند و باکولو ویروس نامیده می‌شود، آلوده شود.

دانشمندان روش‌های مختلفی را برای وارد ساختن DNA نوترکیب به درون سلول‌های یوکاریوتی به‌کار می‌گیرند. در روش الکتروپوریشن^۳ (منفذدار شدن الکتریکی)، جریان الکتریسیته کوتاه‌مدتی در محلول حاوی سلول‌ها منجر به ایجاد منافذ موقت در غشای پلاسمایی آنها شده و از طریق این منافذ DNA وارد سلول می‌شود. (هم‌اکنون از این روش برای باکتری‌ها نیز استفاده می‌شود). در روش دیگر، دانشمندان به‌طور مستقیم و با استفاده از سوزن‌های نازک میکروسکوپی، DNA را به درون سلول‌های منفرد یوکاریوتی تزریق می‌کنند. برای وارد ساختن DNA به درون سلول گیاهی از اگروباکتریوم^۴ که یک باکتری خاک‌زی است، استفاده می‌شود که در ادامه بیشتر با آن آشنا خواهید شد. اگر DNA وارد شده بتواند از طریق نوترکیبی ژنتیکی به درون ژنوم میزبان راه یابد، به‌وسیله سلول بیان خواهد شد.

بیان ژن بین گونه‌ای و دودمان تکاملی

تکامل توانایی بیان پروتئین‌های یوکاریوتی در باکتری (حتی اگر پروتئین‌ها به‌طور مناسب گلیکوزیله نباشند)، زمانی که به تفاوت سلول‌های یوکاریوتی و باکتریایی فکر کنیم، کاملاً عالی و قابل توجه است مثال‌ها و نمونه‌های زیادی از ژن‌هایی وجود دارد که هنگامی که از یک گونه به گونه بسیار متفاوت انتقال داده می‌شود بسیار خوب کار می‌کند، این مشاهدات بر دودمان تکاملی گونه‌های زنده امروزی تأکید می‌کنند.

یکی از این نمونه‌ها ژنی به نام Pax-6 است که در جانوران، از مهره‌داران گرفته تا مگس سرکه، یافت می‌شود. محصول ژن Pax-6 مهره‌داران (پروتئین Pax-6) برنامه پیچیده‌ای از بیان ژن را به راه می‌اندازد که نتیجه آن شکل‌گیری چشم مهره‌داران است، که یک عدسی منفرد دارد. ژن Pax-6 مگس سرکه باعث شکل‌گیری چشم مرکب مگس می‌شود که کاملاً از چشم مهره‌داران متفاوت است. هنگامی که دانشمندان ژن Pax-6 موشی را کلون کرده و به جنین مگس انتقال دادند، مشاهده کردند که باعث ایجاد

3- Electroporation
4- Agrobacterium

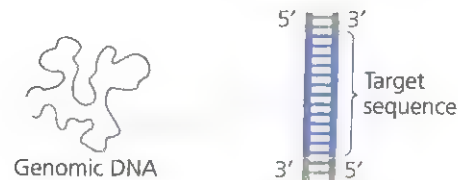
1- Expression vector
2- Noncoding regions

روش تمقیق

سک ۸-۲۰

واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR)

کابرد: هر قطعه خاص و توالی هدف درون نمونه DNA می‌تواند به وسیله PCR، در شرایط آزمایشگاهی، چندین بار تکثیر شود. روش: PCR به یک DNA دورشته‌ای دارای توالی هدف، یک DNA پلی‌مراز مقاوم به حرارت، چهار نوع نوکلئوتید و دو رشته DNA ۱۵ تا ۲۰ نوکلئوتیدی، که به عنوان پرایمر عمل می‌کنند، نیاز دارد. یک پرایمر، مکمل یک انتهای توالی هدف روی یک رشته؛ و پرایمر دوم مکمل انتهای دیگر توالی روی رشته مقابل است.



۱- واسرشت شدن: جداسازی دو رشته DNA به وسیله حرارت

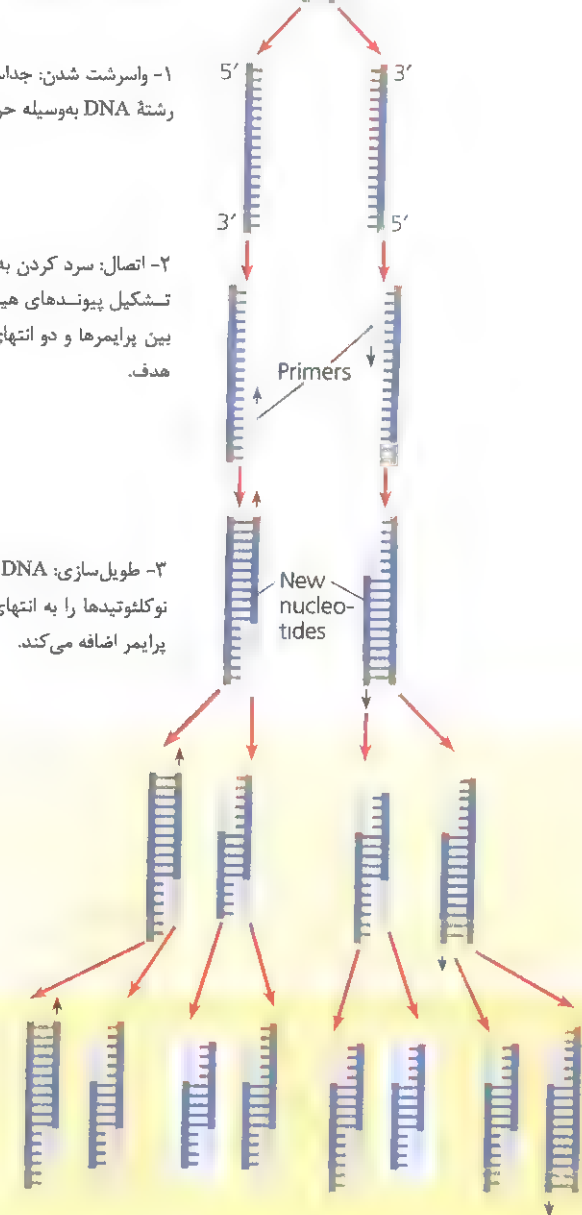
۲- اتصال: سرد کردن به منظور تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین پرایمرها و دو انتهای توالی هدف.

۳- طولی سازی: DNA پلی‌مراز نوکلئوتیدها را به انتهای ۳' هر پرایمر اضافه می‌کند.

دور اول:
دو مولکول تولید می‌کند.

دور دوم:
چهار مولکول تولید می‌کند.

دور سوم:
هشت مولکول تولید می‌کند؛ دو مولکول (در کادرهای سفید) مطابق توالی هدف هستند.



نتایج: بعد از سه دور، دو مولکول دقیقاً مطابق با توالی هدف ایجاد می‌شود. بعد از بیش از ۳۰ دور، بیشتر از یک میلیارد (۱۰^۹) مولکول مطابق توالی هدف ایجاد می‌شود.

چشم مرکب مگس شد (شکل ۱۶-۵۰ را ببینید). هنگامی که ژن Pax-6 مگس به چنین مهره‌دار که در این مورد وزغ بود، منتقل شد، چشم وزغ ایجاد شد. اگر چه برنامه‌های ژنتیکی موجود در مهره‌داران و مگس‌ها چشم‌های کاملاً متفاوتی را به وجود می‌آورند، هر دو نوع ژن Pax-6 می‌توانند با یکدیگر جابه‌جا شده و جانشین هم شوند. این قضیه بیانگر تکامل هر دو این ژن‌ها از یک نیای مشترک است.

مثال‌های ساده‌تری در شکل ۶-۱۷ نشان داده شده‌اند که شامل ژن کرم شب‌تاب است که در گیاه تنباکو بیان شده و محصول ژن عروس دریایی که در یک خوک ساخته شده است. مکانیسم‌های اصلی بیان ژن ریشه‌های تکاملی باستانی دارند که اساس بسیاری از روش‌های DNA نو ترکیب است که در این فصل تشریح شده‌اند.

تکثیر DNA در آزمایشگاه: واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR)

کلون کردن DNA همچنان به عنوان بهترین روش تولید مقادیر زیاد ژن خاص یا توالی‌های دیگر DNA است. با این حال وقتی منبع DNA اندک و ناخالص باشد واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز^۱ یا PCR سریع‌تر و مناسب‌تر از روش کلون کردن به حساب می‌آید. در این روش می‌توان یک قطعه هدف را از بین تعداد زیادی مولکول DNA، در لوله آزمایش به سرعت تکثیر نمود. PCR می‌تواند به طور خودکار میلیاردها نسخه از قطعه هدف را ظرف چند ساعت تولید کند که این

دورشته‌ای با طول صحیح در هر دور دوبرابر می‌شود، پس تعداد مولکول‌ها مساوی با 2^n است که n همان تعداد دورهاست. بعد از بیش از 30 دور، حدود یک میلیارد نسخه از توالی هدف وجود خواهد داشت.

با وجود سرعت و اختصاصی بودن، تکثیر از طریق PCR هرگز نمی‌تواند جایگزین مناسبی برای کلون کردن ژن در مواردی باشد که دستیابی به مقادیر زیادی از ژن مورد نظر است. اشتباه‌های تصادفی که در حین تکثیر با PCR رخ می‌دهد، تعداد نسخه‌های مناسبی که توسط این روش حاصل می‌گردد را با محدودیت مواجه می‌سازد. وقتی PCR برای ساخت قطعات خاص DNA جهت کلون کردن مورد استفاده قرار می‌گیرد، کلون‌های ایجادشده توالی‌یابی می‌شوند تا کلون‌هایی انتخاب شوند که خطایی نداشته باشند.

واکنش PCR که در سال ۱۹۸۵ اختراع شد تأثیر چشمگیری بر تحقیقات زیست‌شناسی و زیست‌فن‌آوری گذاشته است. تاکنون از PCR برای تکثیر DNA از طیف وسیعی از منابع استفاده شده است. قطعات DNA باستانی مربوط به یک ماموت یخ‌زده $40,000$ ساله، DNA مربوط به اثر انگشت یا مقدار بسیار کم خون، بافت یا منی یافت‌شده در صحنه‌های جرم، DNA سلول جنینی منفرد برای تشخیص سریع نارسایی‌های ژنتیکی مادرزادی و DNA ژن‌های ویروسی مانند ویروس HIV در سلول آلوده که به سختی ردیابی می‌شود، از جمله این منابع به شمار می‌آیند. در ادامه فصل کاربردهای دیگر PCR را بازگو خواهیم کرد.

پرسش‌های بحث ۱-۲۰

۱. جایگاه برش یک آنزیم به نام *PvuII*، توالی زیر است:

۵' - CGA TCG - ۳'

۳' - GCT AGC - ۵'

برش‌ها در هر رشته بین T و C ایجاد می‌شوند. چه نوع پیوندهایی شکسته خواهند شد؟

۲. **رسم کنید** یک رشته از یک مولکول DNA دارای این توالی است: ۵' - CCTTGACGATCGTTACCG - ۳'

رشته دیگر را رسم کنید. آیا آنزیم *PvuII* قادر است این توالی را برش دهد؟ اگر بله محصولات را رسم کنید.

۳. مشکلات استفاده از وکتورهای پلازمیدی و سلول‌های میزبان باکتریایی برای تولید پروتئین از ژن‌های کلون شده یوکاریوتی مقادیر زیاد چیست؟

۴. **ارتباط دهید** شکل ۸-۲۰ را با شکل ۱۶-۲۰ مقایسه کنید. چگونه همانندسازی انتهای DNA در هنگام PCR بدون کوتاه شدن قطعات در هر دور اتفاق می‌افتد؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

زمان بسیار سریع‌تر از زمانی است که باید برای به‌دست آوردن همین تعداد نسخه از طریق غربالگری کتابخانه DNA برای جستجوی کلونی با ژن دلخواه و فرصت دادن به آن برای همانندسازی درون سلول میزبان، صرف کرد. در واقع، PCR به‌طور فزاینده‌ای برای ساخت مقادیر کافی از قطعات DNA خاص و وارد کردن مستقیم آن به یک حامل استفاده می‌شود و به کمک آن مراحل ساخت و غربالگری یک کتابخانه به‌طور کامل حذف می‌شود. در واقع، PCR شبیه به فتوکپی کردن یک صفحه است به جای اینکه تمام کتاب‌های یک کتابخانه را جستجو کنیم.

در واکنش PCR، یک چرخه سه مرحله‌ای به‌صورت زنجیره‌ای از واکنش‌ها، به‌طور نمایی^۱ سبب افزایش تعداد مولکول‌های DNA همسان می‌گردد. در خلال هر چرخه، ابتدا مخلوط واکنش طوری حرارت داده می‌شود که رشته‌های DNA واسرشت شده^۲ (از هم جدا شوند) و سپس با کاهش دما روبه‌رو شوند تا توالی‌های پرایمری که DNAهای تک‌رشته‌ای کوتاه و مکمل DNA هدف می‌باشند، به هر دو انتهای توالی هدف در رشته‌های روبه‌رو بچسبند (تشکیل پیوند هیدروژنی). در پایان، یک آنزیم DNA پلی‌مراز مقاوم به حرارت، پرایمرها را در جهت ۵' به ۳' طول می‌سازد. اگر قرار بود از یک پلی‌مراز معمولی استفاده شود، آنزیم در حین اولین مرحله حرارت‌دهی، همراه با DNA، تخریب می‌شد و می‌بایستی بعد از هر مرحله، دوباره در واکنش جایگزین شود. عامل کلیدی در خودکارسازی واکنش PCR، کشف DNA پلی‌مراز مقاوم به حرارت بود که اولین بار از پروکاریوت‌های چشمه‌های آب گرم جدا شد. این آنزیم می‌تواند حرارت موجود در ابتدای هر چرخه را به‌خوبی تحمل کند. شکل ۸-۲۰ مراحل PCR را نشان می‌دهد.

واکنش PCR علاوه بر سرعت فوق‌العاده، از اختصاصی بودن شگفت‌انگیزی نیز برخوردار است. تنها مقادیر ناچیزی از DNA برای شروع کار نیاز است و حتی این DNA می‌تواند به حالت نسبتاً تجزیه‌شده نیز وجود داشته باشد. عنصر کلیدی در این اختصاصی بودن بالا پرایمرها هستند که از طریق پیوند هیدروژنی، تنها به توالی‌های موجود در دو انتهای مخالف توالی هدف متصل می‌شوند. (برای اختصاصی بودن زیاد، پرایمرها باید طولی با حداقل ۱۵ نوکلئوتید داشته باشند.) در انتهای چرخه سوم، $\frac{1}{4}$ از مولکول‌ها اندازه‌های مساوی با قطعه هدف دارند و با آن یکسان هستند. به‌دنبال هر چرخه متوالی، تعداد مولکول‌های قطعه هدف که طول مناسب دارند، دو برابر شده تعداد قطعات مورد نظر از DNA

1- Exponentially

2- Denaturation

روش تمقیق

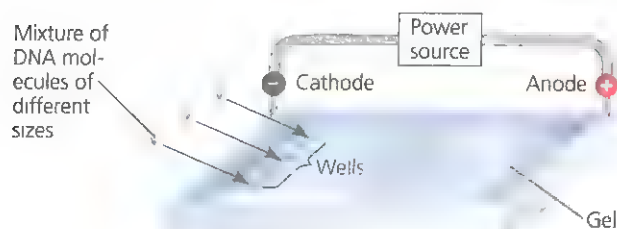
شکل ۹-۲۰

الکتروفورز در ژل

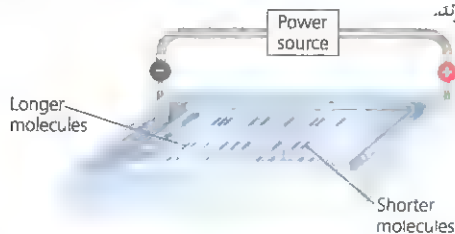
کاربرد: الکتروفورز در ژل برای جداسازی نوکلئیک اسیدها یا پروتئین‌هایی که در اندازه، بار الکتریکی یا دیگر خصوصیات فیزیکی اختلاف دارند به کار برده می‌شود. مولکول‌های DNA در آنالیز قطعات برشی ژن‌های کلون شده (شکل ۱۰-۲۰) و DNA ژنومی (شکل ۱۱-۲۰) به وسیله الکتروفورز در ژل جدا می‌شوند.

روش: الکتروفورز در ژل، درشت‌مولکول‌ها را براساس میزان حرکت آنها از خلال ژل آگارز در یک میدان الکتریکی از یکدیگر جداسازی می‌کند: مسافتی که مولکول DNA جابه‌جا می‌شود با طول آن نسبت عکس دارد. یک مخلوط از مولکول‌های DNA که معمولاً قطعاتی هستند که با برش توسط آنزیم محدود کننده به وجود آمده‌اند به صورت نوارهایی از هم جدا می‌شوند. هر نوار شامل هزاران مولکول هم‌اندازه است.

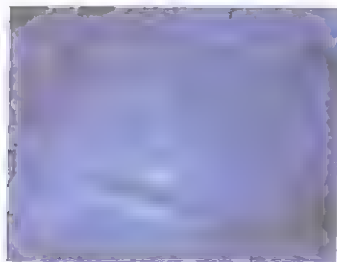
(۱) هر نمونه، که مخلوطی از مولکول‌های DNA می‌باشد، در یک چاهک مجزا نزدیک انتهای ژل ریخته می‌شود. ژل توسط صفحات شیشه‌ای حفاظت شده و در یک محلول آبی قرار داده می‌شود و الکترودهایی دارد که به دو انتهای آن اتصال یافته است.



(۲) هنگامی که جریان الکتریکی برقرار می‌شود، مولکول‌های DNA با بار منفی به سمت الکتروود مثبت حرکت کرده و مولکول‌های کوچک‌تر با سرعت بیشتری نسبت به انواع بزرگ‌تر جابه‌جا می‌شوند. در اینجا نوارها آبی نشان داده شده‌اند اما در یک ژل واقعی، نوارها تا زمانی که رنگ متصل‌شونده به DNA اضافه نشود، قابل دیدن نیستند. کوچک‌ترین مولکول‌ها که سریع‌ترین حرکت را انجام می‌دهند در انتهای ژل قرار می‌گیرند.



نتیج: بعد از قطع جریان، رنگ قابل اتصال به DNA افزوده می‌شود. این رنگ فلوئورسنت صورتی در زیر نور فرا بنفش نوارهای تفکیک شده را که به آنها متصل شده آشکار می‌کند. در این ژل واقعی، نوارهای صورتی نمایانگر قطعات DNA اندازه‌های مختلفی هستند که به وسیله الکتروفورز از هم جدا شده‌اند. اگر همه این نمونه‌ها در آغاز با یک نوع آنزیم محدودکننده تجزیه شده باشند، الگوهای مختلف از نوارها بیانگر این است که نمونه‌ها از منابع متفاوتی به دست آمده است.



۲-۲ فن آوری DNA به ما اجازه می‌دهد تا توالی، بیان و

عملکرد یک ژن خاص را مطالعه کنیم

با روش‌های موجود برای تولید شمار زیادی از قطعات DNA همسان می‌توانیم به سؤالات جالبی در ارتباط با ژن‌های خاص و عملکرد آنها پاسخ دهیم. برای مثال، آیا توالی ژن بتا - گلوبین در مرغ مگس‌خوار، ساختار پروتئینی را رمز می‌کند که نسبت به هم‌تایش در یک گونه کمتر فعال از نظر متابولیک، به‌طور کارآمدتری قادر به حمل اکسیژن است؟ آیا یک ژن انسانی خاص از یک فرد به فرد دیگر متفاوت است؟ و آیا ال‌های خاص با نارسایی‌های وراثتی ارتباط دارند؟ یک ژن خاص در کدام قسمت بدن و در چه زمانی بیان می‌شود؟ و در آخر، یک ژن خاص در یک جاندار چه نقشی ایفا می‌کند؟

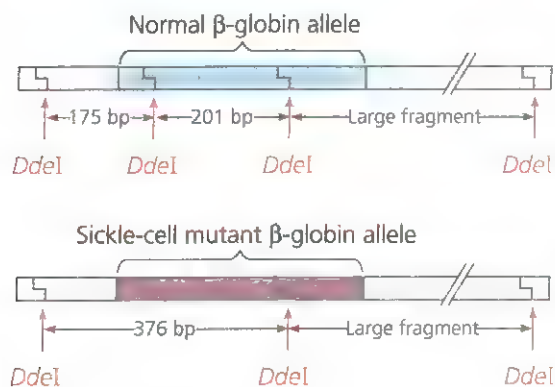
قبل از اینکه به این سؤالات جالب پاسخ دهیم باید چند روش آزمایشگاهی استاندارد که برای آنالیز DNA مربوط به ژن‌ها به کار می‌روند را بررسی نمائیم.

الکتروفورز در ژل و لکه‌گذاری ساترن

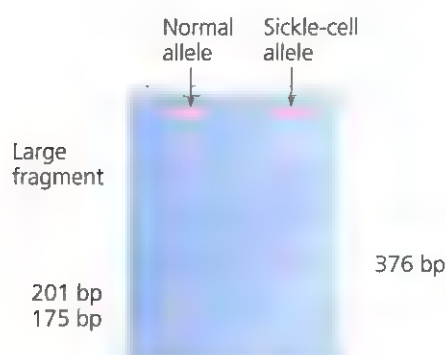
بسیاری از راهکارهای مطالعه DNA با استفاده از الکتروفورز در ژل امکان‌پذیر می‌گردد. در این روش، از یک ژل ساخته‌شده از یک پلی‌مر، مانند پلی‌ساکارید آگارز استفاده می‌شود. این ژل به‌عنوان یک غربال مولکولی برای جداسازی نوکلئیک اسیدها یا پروتئین‌ها براساس اندازه، بار الکتریکی و دیگر ویژگی‌های فیزیکی آنها عمل می‌کند (شکل ۹-۲۰). مولکول‌های نوکلئیک اسید دارای بارهای منفی بر روی گروه‌های فسفات خود هستند بنابراین در میدان الکتریکی به سمت الکتروود مثبت حرکت می‌کنند. در حین حرکت، منافذ موجود در تاروپود پلی‌مری ژل، حرکت مولکول‌های بزرگ‌تر را نسبت به قطعات کوچک‌تر آهسته‌تر می‌کند، لذا این قطعات براساس طول‌شان از هم جدا می‌شوند. بنابراین الکتروفورز در ژل، مخلوط مولکول‌های خطی DNA را به‌صورت نوارهایی که هریک دارای مولکول‌های DNA هم‌اندازه هستند، تفکیک می‌کند.

یک کاربرد این روش، آنالیز قطعات حاصل از برش^۱ می‌باشد. این روش می‌تواند به‌سرعت اطلاعات مفیدی درباره توالی‌های DNA به‌دست دهد. در این نوع آنالیز، قطعات DNA ای که از برش یک مولکول DNA به‌وسیله آنزیم‌های محدودکننده، حاصل می‌شوند، با الکتروفورز در ژل دسته‌بندی می‌گردند.

ذکر کردیم الکتروفورز DNA ژنومی تجزیه شده با یک آنزیم محدودکننده، نوارهای بسیار زیادی تولید می کند به طوری که نمی توان به این وسیله تفاوتی بین این سه فرد قائل شد. اما با استفاده از روشی به نام لکه گذاری ساترن^۲ (به وسیله بیوشیمی دان انگلیسی، ادوین ساترن^۳ ایجاد شد) که ترکیبی از الکتروفورز در ژل



(a) جایگاه های برش آنزیم *DdeI* در ال های طبیعی و سلول داسی شکل ژن بتا-گلوبین. آنچه در اینجا نشان داده شده، ال های کلون شده ای است که از DNA وکتور جدا شده اما نواحی از DNA اطراف توالی رمزگذار را دربر می گیرد. ال طبیعی دارای دو جایگاه برش در توالی رمزگذار است که به وسیله آنزیم محدود کننده *DdeI* شناسایی شده است. ال سلول داسی شکل فاقد یکی از این جایگاه ها است.



(b) الکتروفورز قطعات برشی ال های طبیعی و داسی شکل. نمونه های مربوط به هریک از ال ها تخلیص شده، با آنزیم *DdeI* برش یافته و سپس الکتروفورز می گردد که منجر به ظهور سه نوار برای ال طبیعی و دو نوار برای ال داسی شکل خواهد شد. (قطعات بسیار کوچکی که در انتهای هر دو مولکول DNA اولیه وجود داشته یکسان بوده و در اینجا مشاهده نمی شود).

◀ شکل ۱۰-۲۰ تشخیص ال های طبیعی و داسی شکل ژن بتا - گلوبین با استفاده از بررسی قطعات برشی ژن بتا-گلوبین انسانی.

چه می شد اگر؟ کلونی های باکتریایی نوترکیبی را فرض کنید که حاوی هریک از این ال ها هستند. شما چگونه DNA این ال ها را جدا می کنید تا بتوانید نمونه خاص برای قرارگیری روی ژل در قسمت (b) را به دست آورید؟ (راهنمایی: شکل های ۴-۲۰ و ۹-۲۰ را مطالعه کنید).

هنگامی که مخلوط قطعات حاصل از DNA خاصی، تحت الکتروفورز قرار گیرد، الگویی از نوارها به وجود می آورد که برای مولکول DNA اولیه و آنزیم محدودکننده مورد استفاده، اختصاصی می باشد. در واقع، مولکول های DNA نسبتاً کوچک و ویروسی یا پلازمیدی را می توان به سادگی از طریق الگوهای قطعات برشی آنها تشخیص داد. DNA را می توان به طور سالم از ژل بازیابی نمود، بنابراین از این روش می توان برای تهیه نمونه هایی خالص از قطعات DNA خاص استفاده کرد. (مولکول های بزرگ تری مانند کروموزوم یوکاریوتی قطعات بسیار زیادی ایجاد می کنند و به جای آنکه به صورت نوارهای مجزا دیده شوند به صورت یک لکه کشیده بزرگ (اسمیر) ظاهر می شوند).

علاوه بر این، بررسی قطعات برشی برای مقایسه دو مولکول مختلف DNA، مانند دو الی یک ژن مفید است - مثلاً در دو الی یک ژن، اگر اختلاف نوکلئوتیدی باعث ایجاد یک جایگاه برش آنزیم محدودکننده شود. تغییر حتی یک جفت باز از توالی، آنزیم محدود کننده را از برش باز خواهد داشت. گوناگونی های توالی DNA در جمعیت، پلی مورفیسم (چند شکلی) نامیده می شود. (از واژه یونانی به معنای «شکل های بسیار» است) و این نوع خاص تغییر توالی، چند شکلی طولی قطعات بریده شده^۱ یا RFLP (که ریف-لیپ تلفظ می شود) نامیده می شود. اگر یک الی حاوی RFLP باشد، برش با آنزیمی که این جایگاه را می شناسد مخلوط گوناگونی از قطعات را برای آن ال تولید می کند. هر مخلوط الگوی نوار خودش را روی ژل الکتروفورز ایجاد می کند.

به طور مثال، بیماری کم خونی داسی شکل به وسیله جهشی در یک نوکلئوتید منفرد ایجاد می شود که درست در توالی برشی ژن بتا - گلوبین قرار گرفته است (شکل ۲۳-۱۷ را ببینید). همان گونه که در شکل ۱۰-۲۰ نمایش داده شده است، جداسازی قطعات برش یافته به وسیله الکتروفورز می تواند بین ال های سلول داسی شکل و ژن بتا - گلوبین طبیعی تمایز قائل شود.

مواد اولیه در شکل ۱۰-۲۰، نمونه های کلون شده و خالص شده ال های بتا - گلوبین هستند. ولی اگر ال های خالص سازی شده را برای شروع نداشته باشیم چه کنیم؟ فرض کنید می خواهیم تعیین کنیم که آیا یک فرد، حامل الی جهش یافته بیماری سلول داسی شکل است یا نه. در این مورد، ما به طور مستقیم DNA ژنومی این فرد را با DNA فردی که بیماری سلول داسی شکل را داشته (و برای الی جهش یافته هوموزیگوس است) و DNA فردی که برای ال طبیعی هوموزیگوس است، مقایسه می کنیم. همان طور که قبلاً

است که مکمل ژن بتا-گلوبین می‌باشد. شکل ۱۱-۲۰ کل روش را نشان داده و مشخص می‌کند که این روش چگونه یک هتروزیگوت را (در این مورد، برای ال سلول داسی) از فردی که برای ال طبیعی هوموزیگوس است، تشخیص می‌دهد.

و دورگه‌سازی نوکلئیک اسید است، می‌توانیم تنها نوارهایی که مربوط به بخش‌های مختلف ژن بتا-گلوبین می‌باشد را تشخیص دهیم. اساس این روش مشابه دورگه‌سازی نوکلئیک اسید در فرایند غربالگری کلون‌های باکتری است (شکل ۷-۲۰ را ببینید). در این مورد، کاوشگر (پروپ) یک مولکول DNA تکرشته‌ای رادیواکتیو

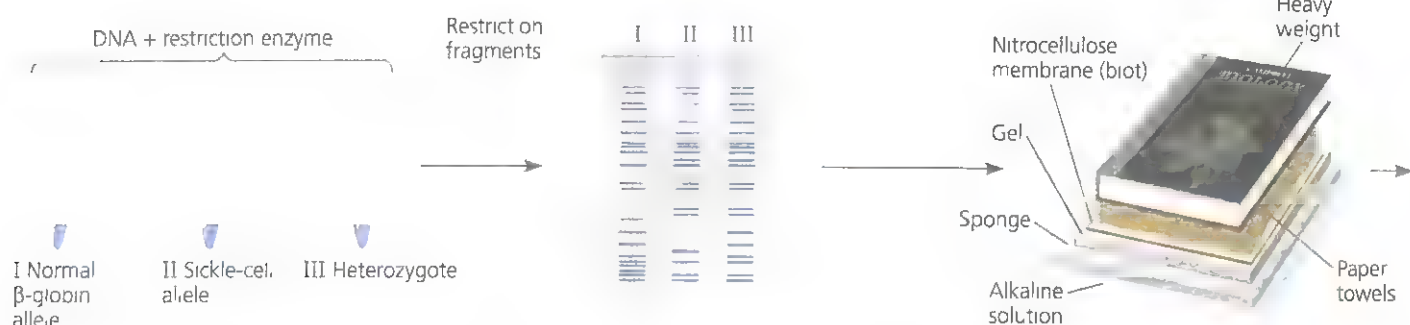
روش تمقیق

شکل ۱۱-۲۰

لکه‌گذاری ساترن قطعات DNA

کاربرد: با استفاده از این روش دانشمندان می‌توانند توالی‌های خاصی را درون نمونه DNA تشخیص دهند. لکه‌گذاری ساترن به‌ویژه جهت مقایسه قطعات برشی حاصل از نمونه‌های مختلف DNA ژنومی مفید است.

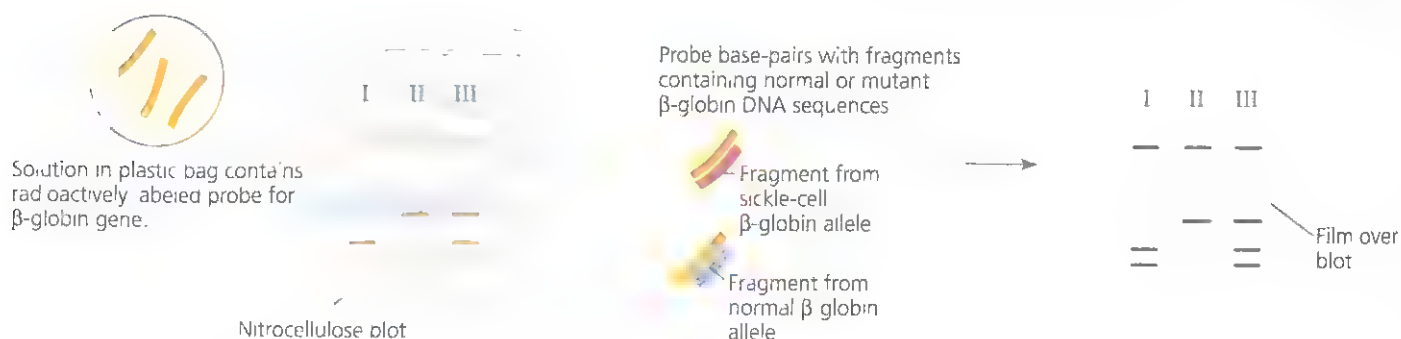
روش کار: در این مثال، نمونه‌های DNA ژنومی مربوط به سه فرد را با یکدیگر مقایسه کرده‌ایم: (۱) فرد هوموزیگوت برای ال بتا - گلوبین طبیعی، (۲) فرد هوموزیگوت برای ال داسی شکل و (۳) فرد هتروزیگوت. مانند شکل ۷-۲۰ ما یک کاوشگر نشان‌دار رادیواکتیو را نشان می‌دهیم، ولی روش‌های دیگر نشان‌دار کردن کاوشگر و شناسایی آن هم استفاده می‌شوند.



(۱) ایجاد قطعات برشی. هر نمونه DNA با یک آنزیم محدود کننده (در اینجا DdeI) مخلوط می‌شود، هم هر نمونه مخلوطی از هزاران قطعه برشی را ایجاد می‌نماید.

(۲) الکتروفورز در ژل. قطعات برشی مربوط به هر نمونه که به وسیله الکتروفورز جدا می‌گردند نوارهایی با الگوی ویژه تولید می‌کنند. (در حقیقت نسبت به آنچه در این شکل نشان داده شده نوارهای بسیار بیشتری وجود داشته که نا زمانه که رنگ‌آمیزی نشوند قابل دیدن نیستند)

(۳) لکه‌گذاری DNA. مشابه آنچه که در تصویر به نمایش درآمده است و نحوه قرار گرفتن ژل، خاصیت موئیگی، محلول قلیایی را از خلال ژل به سمت بالا کشیده و DNA به یک ورق از کاغذ نیتروسلولوز منتقل (لکه‌گذاری) و در ادامه واسرشت می‌شود. رشته‌های DNA تکرشته‌ای در موقعیت‌های مشابه به مکان‌های خود در ژل بر روی کاغذ لکه‌گذاری می‌چسبند.



(۴) دورگه‌سازی یا کاوشگرهای رادیواکتیو. کاغذ لکه‌گذاری با محلول حاوی کاوشگر نشان‌دار شده یا مواد رادیواکتیو مواجه می‌گردد. در این مثال کاوشگر DNA تکرشته‌ای مکمل ژن بتا-گلوبین است. مولکول‌های نشانگر با پیوند هیدروژنی به هریک از قطعات برشی که حاوی قسمتی از ژن بتا-گلوبین هستند متصل می‌شود. (هنوز نوارها قابل دیدن نیستند)

(۵) شناسایی کاوشگر. یک ورقه از فیلم عکاسی بر روی کاغذ لکه‌گذاری قرار داده می‌شود. خاصیت رادیواکتیو کاوشگرهای متصل سبب می‌شوند که تصویری متناسب با نوارهای DNA که با این کاوشگرها پیوند هیدروژنی برقرار ساخته‌اند، ایجاد گردد.

جهش‌یافته خالص دارند. الگوی نوار نمونه فرد هتروزیگوت (شماره ۳) ترکیبی از الگوهای دو فرد هوموزیگوت می‌باشد.

نتایج: به دلیل آنکه الگوی نوارهای مربوط به ۳ نمونه با یکدیگر کاملاً متفاوت می‌باشد، می‌توان از این روش برای تشخیص فرد ناقل هتروزیگوت ال داسی شکل (فرد سوم) از فرد بیمار با دو ال جهش‌یافته (فرد دوم) و شخص سالم با دو ال طبیعی (فرد اول) استفاده کرد. الگوی نوارهای نمونه‌های ۱ و ۲ به ترتیب مشابه افرادی است که ال‌های طبیعی و

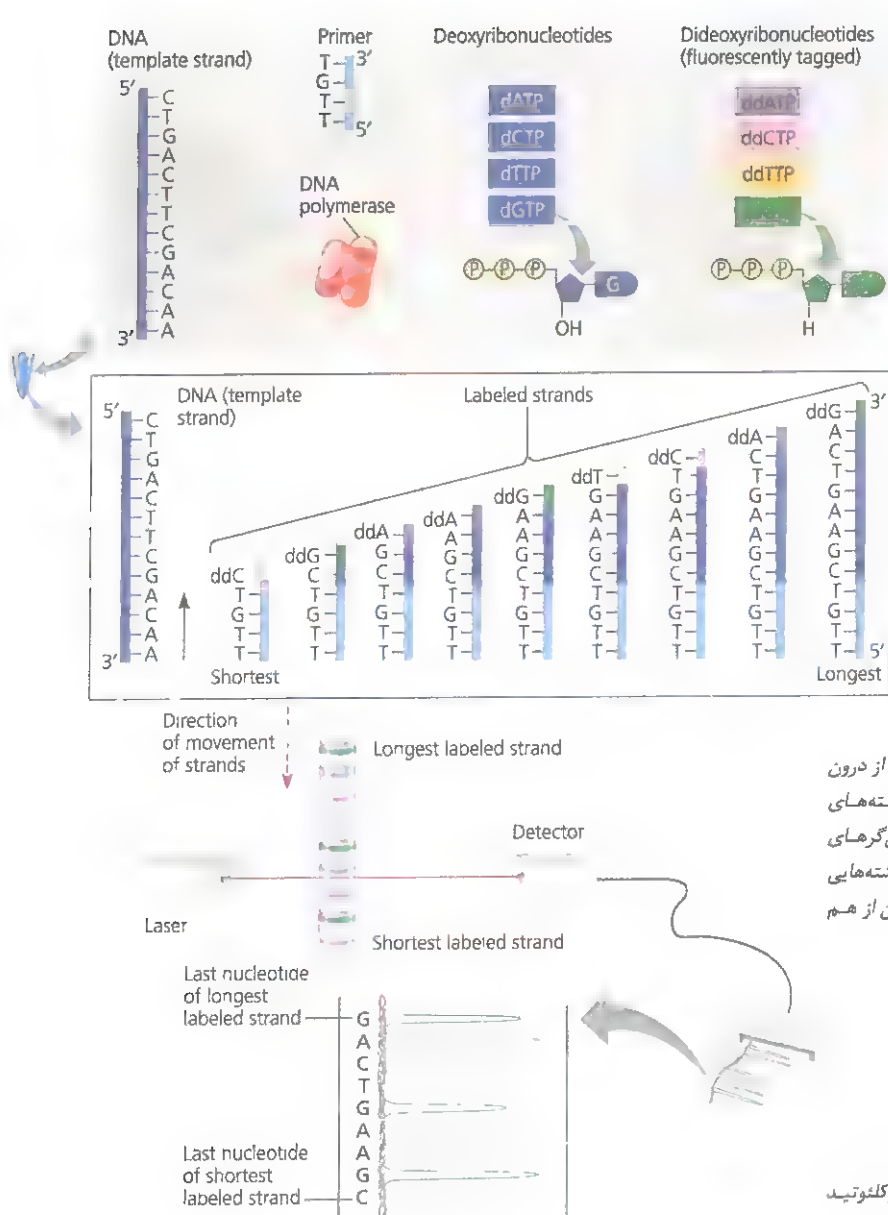
روش تمقیق

شکل ۱۲-۲۰

روش پایان زنجیره دی-دئوکسی برای توالی یابی DNA

کاربرد: توالی نوکلئوتیدهای هر قطعه DNA کلون شده تا اندازه ۱۰۰۰ - ۸۰۰ جفت باز را می توان با سرعت به وسیله ماشین های تخصصی که واکنش های توالی یابی را انجام و محصولات نشان دار واکنش را براساس اندازه جدا می کنند، تعیین نمود

روش: این روش مجموعه ای از رشته های DNA کوتاه تر مکمل با قطعه DNA اولیه ایجاد می نماید. همه رشته ها با یک پرایمر مشابه آغاز شده و به یک دی-دئوکسی ریبونوکلئوتید (ddNTP) که یک نوکلئوتید تغییر یافته است ختم می شود. ورود ddNTP رشد رشته DNA را متوقف می کند زیرا این نوکلئوتید فاقد گروه هیدروکسیل در انتهای ۳' که جایگاه اتصال نوکلئوتید بعدی است، می باشد. (به شکل ۱۳-۱۶ نگاه کنید). در مجموعه رشته های ساخته شده، موقعیت هر نوکلئوتید بر روی توالی اصلی به وسیله خاتمه رشته ها با ورود ddNTP مکمل، در آن مکان نشان داده می شود به خاطر آنکه هر نوع ddNTP با یک رنگ فلوروسنت مجزا نشان دار شده، تشخیص نوکلئوتیدهای انتهایی رشته جدید و در نهایت توالی کامل اصلی امکان پذیر است.



(۱) قطعه ای از DNA که بایستی توالی یابی شود به صورت رشته های تکی و اسرشت شده و به همراه اجزای ضروری دیگر درون لوله آرمایش برای ساخت DNA مخلوط می شود که شامل: پرایمری که برای اتصال با انتهای ۳' از رشته الگو طراحی شده، آنزیم DNA پلیمراز، ۴ نوع دی-دئوکسی ریبونوکلئوتید و دی-دئوکسی ریبونوکلئوتید که هر یک با یک مولکول فلوروسنت اختصاصی نشان دار شده اند، می باشند.

(۲) شروع ساخت رشته جدید از انتهای ۳' پرایمر و ادامه یافتن آن تا زمانی که یک دی-دئوکسی ریبونوکلئوتید به طور تصادفی به جای دی-دئوکسی ریبونوکلئوتید مشابه وارد زنجیره گردد. این عمل از طول شدن بیشتر رشته جلوگیری می کند. در انتها، مجموعه ای از رشته های نشان دار شده با اندازه های مختلف تولید گردیده که رنگ هر نشانگر بیانگر آخرین نوکلئوتید در توالی می باشد.

(۳) رشته های نشان دار شده در واکنش با عبور از ژل پلی آکریل آمید از درون یک لوله موئینه جدا می شوند که این امر به دلیل حرکت سریع تر رشته های کوچک تر رخ می دهد. یک شناساگر فلوروسنت رنگ هریک از نشان گرهای فلوروسنت را در حین عبور رشته ها از مقابل خود دریافت می کند. رشته هایی که حتی در یک نوکلئوتید نیز با یکدیگر اختلاف دارند را می توان از هم تشخیص داد.

نتایج: رنگ نشانگر فلوروسنت در انتهای هر رشته، هویت نوکلئوتید انتهایی را آشکار می سازد. نتایج را می توان به شکل طیف چاپ کرد و این توالی را که مکمل رشته الگو می باشد را می توان از پایین به بالا خواند. (توجه کنید که این توالی بعد از توالی پرایمر را نشان می دهد).

آنالیز بیان ژن

با کلون کردن یک ژن خاص محققان می‌توانند کاوشگرهای اسید نوکلئیکی نشان‌دار شده‌ای تولید کنند که با RNA پیک رونویسی شده از روی آن ژن اتصال برقرار کند. این کاوشگرها می‌توانند اطلاعات لازم در مورد اینکه ژن در چه زمان و مکانی درون جاندار بیان می‌شود را در اختیار قرار دهند. رونویسی معمولاً به‌عنوان مقیاسی برای بیان ژن به‌کار می‌رود.

مطالعه بیان ژن‌های منفرد

فرض کنید که می‌خواهیم بدانیم بیان ژن بتا - گلوبین چگونه در طول تکوین جنینی مرغ مگس تغییر می‌کند. برای انجام این کار حداقل دو راه وجود دارد.

اولین راه لکه‌گذاری نورترن^۳ نامیده می‌شود. (نام‌گذاری این روش به علت شباهت آن به روش لکه‌گذاری ساترن می‌باشد) در این روش، ما برای نمونه‌های RNA پیک حاصل از جنین مرغ مگس در مراحل مختلف تکوین، الکتروفورز در ژل انجام می‌دهیم، نمونه‌ها را به یک غشای نیتروسولوزی منتقل کرده و اجازه می‌دهیم تا RNAهای پیک روی غشا با یک کاوشگر نشان‌دار شده که RNA پیک بتا-گلوبین را تشخیص می‌دهد، پیوند برقرار کنند. اگر یک فیلم را در معرض غشا قرار دهیم، تصویر ایجاد شده شبیه لکه‌گذاری ساترن در شکل ۱۱-۲۰ خواهد بود که دارای یک نوار با اندازه خاص است که در هر نمونه پدیدار می‌شود. اگر نوار RNA پیک در یک مرحله خاص دیده شود، این فرضیه مطرح می‌شود که پروتئین مربوط به آن در وقایع مربوط به آن مرحله فعالیت می‌کند. لکه‌گذاری نورترن هم، مانند لکه‌گذاری ساترن برای چندین سال یک روش بسیار کارآمد بوده است که امروزه در آزمایشگاه‌های مختلف با روش‌های دیگر جایگزین شده است.

روشی که سریع‌تر و حساس‌تر است (و بنابراین به‌طور گسترده‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرد) واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز با نسخه‌بردار معکوس^۴ یا RT-PCR می‌باشد (شکل ۱۳-۲۰). آنالیز بیان ژن بتا-گلوبین مرغ مگس با RT-PCR نیز مشابه روش لکه‌گذاری نورترن، با جداسازی RNAهای پیک از مراحل تکوینی مختلف جنین مرغ مگس شروع می‌شود. سپس نسخه‌بردار معکوس برای ساخت DNA مکمل اضافه می‌شود. DNA مکمل با استفاده از

شناسایی افراد حامل ال‌های جهش‌یافته‌ای که با بیماری‌های ژنتیکی در ارتباطند فقط یکی از کاربردهای لکه‌گذاری ساترن است. در واقع این روش برای چندین سال یک روش بسیار پر استفاده بوده است ولی اخیراً با روش‌های سریع‌تر، مانند PCR جایگزین شده است.

توالی‌یابی DNA

زمانی که یک ژن کلون می‌شود، تمام توالی نوکلئوتیدی آن قابل شناسایی می‌گردد. امروزه توالی‌یابی با استفاده از ماشین‌های توالی‌یاب، خودکار شده است. این راهکار خودکار بر پایه روشی به نام روش اختتام زنجیره با دی‌دئوکسی‌سیریبو نوکلئوتید^۱ (یا به اختصار، دی‌دئوکسی) استوار است که در شکل ۱۲-۲۰ نشان داده شده است. این روش توسط دانشمند انگلیسی فردریک سانگر^۲ پایه‌گذاری شد، کسی که در سال ۱۹۸۰ برای کشف خود جایزه نوبل را دریافت کرد (یکی از چهار نفری که دوبار جایزه نوبل گرفته‌اند. سانگر جایزه نوبل دیگر خود را در سال ۱۹۷۵ برای تعیین توالی آمینواسیدی انسولین دریافت کرد).

در ده سال گذشته، تکنیک‌های «توالی‌یابی جدید»، بدون تکیه بر اختتام زنجیره، ابداع شده‌اند. یک تک‌رشته الگو ثابت نگه داشته می‌شود، مواد مورد نیاز به آن اضافه می‌شود و با افزودن نوکلئوتیدها به صورت تک تک و تولید یک رشته مکمل، توالی‌یابی انجام می‌شود. یک روش شیمیایی، مانیتورهای الکترونیکی را قادر به تشخیص نوکلئوتیدهایی که در حال اضافه شدن هستند می‌سازد که نهایتاً به تعیین توالی قطعه می‌انجامد. تحولات تکنیکی بیشتر باعث شکل‌گیری «توالی‌یابی نسل سوم» شده است که نسبت به تکنیک‌های قبلی سریع‌تر و ارزان‌تر می‌باشد. در فصل ۲۱، خواهید آموخت که این رشد سریع تکنیک‌های توالی‌یابی چگونه مطالعات ما درباره ژن‌ها و تمامی ژنوم را افزایش داده و پیش می‌برد.

دانستن توالی یک ژن به محققان امکان می‌دهد تا آن را به‌طور مستقیم با ژن‌های گونه‌های دیگر مقایسه کرده و به این طریق عملکرد محصول ژن را بشناسند. اگر دو ژن از دو گونه متفاوت توالی مشابهی داشته باشند منطقی است که فرض کنیم محصولات ژنی‌شان هم اعمال مشابهی انجام می‌دهند. به این شکل، مقایسه توالی ژن‌ها، راهنمایی برای یافتن عملکرد آنهاست، موضوعی که کمی بعد به آن می‌پردازیم. راهنماهای دیگر، راهکارهای تجربی‌ای هستند که زمان و مکان بیان ژن را بررسی می‌کنند.

3- Northern blotting

4- Reverse transcriptase-polymerase chain reaction

1- Dideoxyribonucleotide Chain termination method

2- Frederick Sanger

یک راه دیگر برای تعیین اینکه کدام بافت‌ها یا سلول‌ها ژن‌های خاصی را بیان می‌کنند، شناسایی محل RNAهای پیک خاص با استفاده از کاوشگرهای نشان‌دار شده در همان محل یا به صورت «درجا»^۱ یعنی درون جاندار دست‌نخورده است. این روش که دوره‌سازی درجا^۲ نامیده می‌شود معمولاً با استفاده از کاوشگرهایی که با رنگ‌های فلورسنت نشان‌دار شده‌اند انجام می‌پذیرد (فصل ۶ را ببینید). کاوشگرهای مختلف می‌توانند با رنگ‌های مختلف نشان‌دار شوند و گاهی نتایج بسیار زیبایی ایجاد می‌کنند (شکل ۱۴-۲۰).

مطالعه بیان گروه‌هایی از ژن‌های برهمکنش‌کننده

یکی از مهم‌ترین اهداف زیست‌شناسان درک چگونگی فعالیت ژن‌ها با یکدیگر، برای ایجاد یک جاندار فعال است. حال که تمامی ژنوم تعدادی از جانداران توالی‌یابی شده است می‌توان بیان تعداد زیادی از گروه‌های ژنی را مورد مطالعه قرار داد. محققان از این توالی‌ها برای تحقیق در مورد بیان ژن‌های مختلف در موقعیت‌های گوناگون مانند بافت‌های گوناگون یا در مراحل مختلف تکوین استفاده می‌کنند. آنها همچنین با هدف تعیین الگوهای کلی و مجموعه‌های بیانی، اقدام به شناسایی گروه‌های ژنی که به‌طور هماهنگ باهم بیان می‌شوند، می‌نمایند.

راهبرد اصلی برای مطالعه بیان کلی ژن‌ها این است که RNAهای پیک تولیدشده در سلول‌های خاص را استخراج نموده، از آنها برای ساخت cDNA مربوطه به‌وسیله آنزیم نسخه‌بردار

پرایمرهای ژن بتا-گلوبین، به‌عنوان الگویی برای PCR، تکثیر می‌شود. وقتی که محصولات روی ژل قرار بگیرند، کپی‌های منطقه تکثیر شده به‌صورت نوارهایی و فقط در نمونه‌های حاوی RNA پیک بتا-گلوبین دیده می‌شوند. برای مثال، در مورد بتا-گلوبین مرغ مگس انتظار داریم که نوار در مرحله‌ای که گلوبول‌های قرمز خون شروع به تشکیل می‌کنند و در تمام مراحل بعدی ظاهر شود. RT-PCR همچنین می‌تواند با استفاده از RNAهای پیکی که در یک زمان از بافت‌های مختلف جمع‌آوری شده‌اند انجام شود تا نشان دهد که کدام بافت یک RNA پیک خاص را تولید می‌کند.

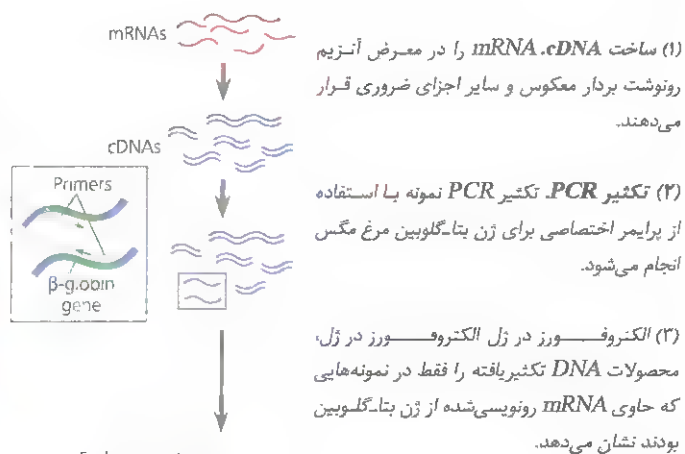
روش تمقیق

شکل ۱۳ ۲۰

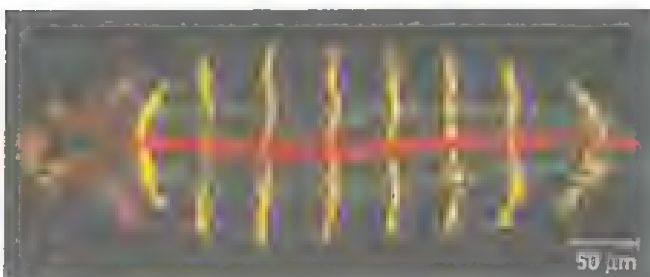
RT-PCR برای بررسی بیان ژن‌های منفرد

کاربرد: RT-PCR از آنزیم رونوشت‌بردار معکوس همراه با RCR و الکتروفورز در ژل استفاده می‌کند. RT-PCR می‌تواند برای مقایسه بیان ژن بین نمونه‌ها مورد استفاده قرار گیرد. برای مثال در مراحل مختلف جنینی، در بافت‌های مختلف یا در یک نوع سلول تحت شرایط متفاوت.

روش: در این مثال، نمونه‌های حاوی mRNA مربوط به شش مرحله جنینی مرغ مگس همان‌طور که در پایین نشان داده شده است، پردازش می‌شوند. (اینجا فقط mRNA مربوط به یک مرحله نشان داده شده است.)



نتایج: mRNA این ژن اولین بار در مرحله ۲ و پس از آن تا مرحله ۶ بیان می‌شود. اندازه قطعه تکثیر یافته به فاصله بین پرایمرهایی که استفاده شده بودند بستگی دارد.



شکل ۱۴-۲۰ تعیین محل بیان ژن‌ها با استفاده از آنالیز دوره‌سازی درجا. این جنین دروزوفیلا در محلولی حاوی کاوشگرهای پنج mRNA متفاوت قرار گرفته است. هر کاوشگر با ماده فلورسنتی با رنگ متفاوت نشان‌دار شده است. سپس جنین با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت بررسی می‌شود. هر رنگ نشان می‌دهد که هر ژن خاص در کجا به‌صورت mRNA بیان می‌شود.

روش تمقیق

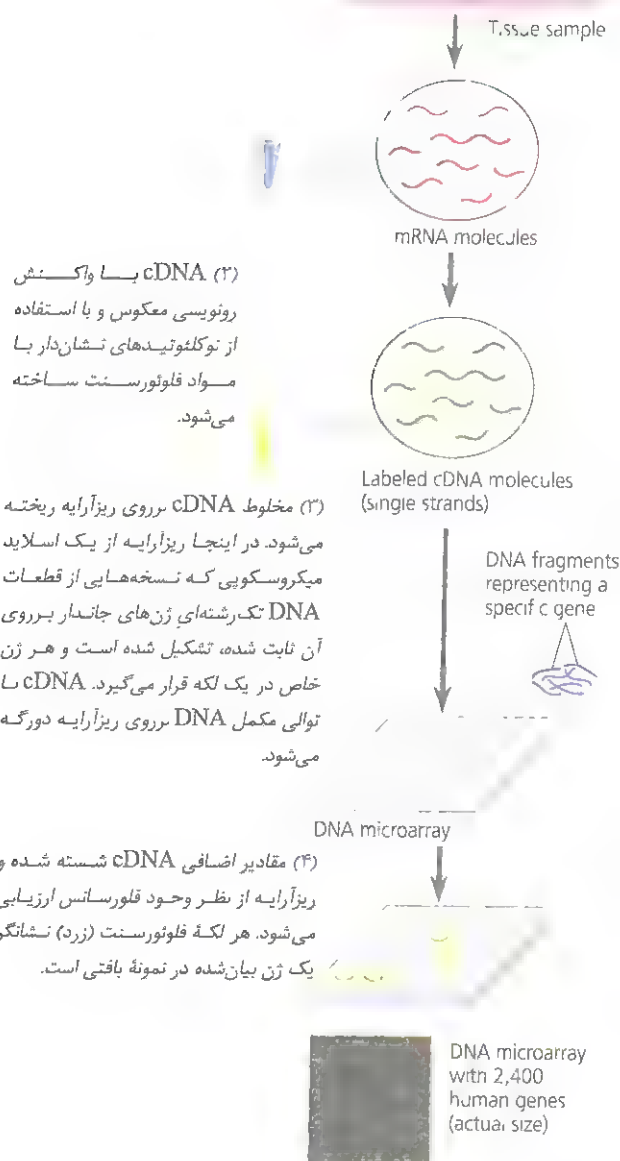
شکل ۱۵-۲۰

روش ریزآرایه DNA برای سنجش میزان بیان ژن ها

کاربرد: با این روش محققان می توانند هزاران ژن را به طور همزمان مورد ارزیابی قرار دهند تا تشخیص بدهند کدام یک در بافت خاص، تحت شرایط محیطی مختلف، در حالت های بیماری گوناگون و یا در مراحل مختلف تمایز بیان می شوند. همچنین آنها می توانند بیان هماهنگ ژن ها را بررسی کنند.

روش:

(۱) RNA پیک استخراج می گردد.



نتایج: شدت فلورسنت هر لکه معیاری از بیان ژن است که به وسیله آن لکه در نمونه بافت مشخص می گردد. معمولاً دو نمونه متفاوت همراه هم آزمایش می شوند و هر نمونه با یک نشانگر فلورسنت خاص نشاندار می گردد. رنگ های حاصل بر روی لکه ها نشان دهنده مقدار نسبی بیان ژن خاص در دو نمونه بوده که ممکن است از دو بافت مختلف یا یک بافت در شرایط مختلف به دست آمده باشد (شکل ۱-۲۰ را برای اندازه بزرگتر ببینید).

معکوس استفاده کرد و سپس این مجموعه از cDNA ها را با مجموعه قطعات DNA ژنومی مقایسه نمود. نتایج، گروه خاصی از ژن ها را در ژنوم مشخص می کنند که در یک زمان خاص یا تحت شرایط خاصی بیان می شوند. همراه با خودکارسازی روش ها، فن آوری DNA انجام چنین مطالعاتی را در مقیاس وسیع امکان پذیر ساخته است. اکنون دانشمندان بیان هزاران ژن را همزمان ارزیابی می کنند.

در حال حاضر مطالعه بیان ژن در مقیاس وسیع با استفاده از ریزآرایه DNA^۱ مقدور شده است. ریزآرایه DNA متشکل از مقادیر کمی از قطعات مختلف DNA تک رشته ای بیانگر ژن های مختلف است که بر روی یک اسلاید شیشه ای در یک آرایه کاملاً منظم (گرید^۲ یا شبکه) ثابت شده است (شکل ۱-۲۰ را ببینید). (آرایه را به دلیل شباهت با تراشه کامپیوتری، تراشه DNA^۳ نیز می نامند). در حقیقت در مورد جاندارانی که ژنوم آنها به طور کامل توالی یابی شده است، این قطعات بیانگر کل ژن های یک جاندار است. شکل ۱۵-۲۰ نشان می دهد که چگونه قطعات DNA روی ریزآرایه برای دورگه شدن با نمونه های cDNA حاصل از RNA های پیک سلول های خاص که با رنگ های فلورسنت نشان دار شده اند، آزمایش می شوند.

با استفاده از این روش، محققان ریزآرایه DNA را برای بیش از ۹۰ درصد ژن های نماتود *سینورابدیتیس الگانس*^۴ در تمام مراحل چرخه زندگی اش به کار گرفته اند. نتایج نشان داد که بیان حدود ۶۰ درصد از ژن ها به طور قابل توجهی در حین تکوین تغییر یافته و بیان بسیاری از آنها نیز وابسته به جنس می باشد. این مثال توانایی ریزآرایه DNA را برای آشکارسازی الگوهای کلی بیان ژن در طول زندگی یک جاندار نشان می دهد.

روش ریزآرایه DNA علاوه بر کشف برهمکنش بین ژن ها و فراهم سازی بستری برای شناخت عملکرد ژن، در درک بهتر بیماری های خاص و ایجاد شیوه های تشخیص یا درمانی جدید نیز سهم می باشد. به طور مثال، مقایسه الگوهای بیان ژن در تومور سرطان سینه و بافت غیر توموری منجر به ایجاد راهکارهای درمانی مؤثر و مفیدی می گردد. در نهایت، داده های حاصل از روش های ریزآرایه DNA می توانند بینش مناسب تری از نحوه برهمکنش دسته های ژنی با یکدیگر برای ایجاد یک جاندار پویا را برای ما فراهم کنند.

- 1 - DNA microarray assay
- 2 - Grid
- 3 - DNA chip
- 4 - *Caenorhabditis elegans*

تعیین عملکرد ژن

دانشمندان چگونه «عملکرد» ژن‌هایی را که به‌وسیله روش‌های ذکر شده در این فصل شناسایی شدند، تعیین می‌کنند؟ شاید متداول‌ترین روش این باشد که ژن مورد نظر را از کار انداخته و سپس نتایج آن را بر روی سلول یا جاندار بررسی نمایند. در یکی از کاربردهای این روش به‌نام جهش‌زایی در آزمایشگاه^۱، جهش‌های خاصی را به درون توالی یک ژن کلون شده وارد کرده و ژن جهش‌یافته را به سلول برمی‌گردانند. اگر جهش‌های واردشده فعالیت محصول ژن را تغییر داده یا تخریب کنند، فنوتیپ سلول جهش‌دار می‌تواند به آشکار ساختن فعالیت پروتئین از کار افتاده کمک شایانی نماید. محققان با استفاده از روش‌های مولکولی و ژنتیکی که در دهه ۱۹۸۰ ایجاد شدند، قادر به تولید موشی دارای هرگونه نقص ژنی مورد نظر هستند تا بدین‌وسیله به مطالعه نقش آن ژن در نمو جنین و نیز در موش بالغ بپردازند. ماریو کاپیچی^۲، مارتین اوانس^۳ و اولیور اسمیتیس^۴ جایزه نوبل پزشکی را در سال ۲۰۰۷ برای این کشف دریافت کردند.

یک روش ساده‌تر و سریع‌تر برای خاموش ساختن بیان ژن‌های خاص، استفاده از پدیده مداخله RNA (RNAi)^۵ می‌باشد که در فصل ۱۸ شرح داده شده است. در این شیوه آزمایشگاهی، از مولکول‌های RNA دورشته‌ای مصنوعی که مکمل قسمتی از یک ژن خاص هستند استفاده می‌شود که سبب تجزیه یا ممانعت از ترجمه RNA پیک ژن می‌گردد. این روش همچنین در جاندارانی مانند نماتود و مگس سرکه در بررسی عملکرد ژن‌ها به میزان زیادی ارزش خود را نشان داده است. در مطالعه‌ای، از این روش برای جلوگیری از بیان ۸۶ درصد از ژن‌های جنین‌های ابتدایی نماتود، هر ژن در یک زمان، استفاده شده است. بررسی فنوتیپ کرم‌های تکوین‌یافته از این جنین‌ها به محققان امکان می‌دهد تا اکثر ژن‌ها را به تعداد مشخصی از گروه‌های عملکردی تقسیم کنند. این‌گونه ارزیابی‌های وسیع ژنومی برای شناخت فعالیت ژن‌ها چنان قابل اعتماد است که در تحقیقاتی که بر روی اهمیت برهمکنش بین ژن‌ها در یک سیستم کامل (اساس زیست‌شناسی سیستم‌ها) انجام می‌گیرد، به‌طور بسیار متداول استفاده می‌شود (فصل ۲۱ را ببینید). ملاحظات اخلاقی جلوی خراب کردن (knocking out) ژن‌های انسانی برای مطالعه عملکردشان را می‌گیرد. یک روش دیگر، بررسی ژنوم تعداد زیادی انسان با شرایط فنوتیپی خاص یا

یک بیماری به خصوص، مثل بیماری قلبی یا دیابت، و یافتن اختلافات مابین آنها و افرادی است که این شرایط را ندارند. این تحلیل‌های بزرگ‌مقیاس، مطالعات ارتباطی در سطح ژنوم^۶، نامیده می‌شوند؛ که نیازی به توالی‌یابی ژنوم تمام افراد هر دو گروه ندارد. در عوض، نشانگرهای ژنتیکی (توالی‌های DNA)ی در جمعیت که از خود تنوع نشان می‌دهند را آزمایش می‌کنند. در یک ژن، همان‌گونه که در بیماری کم‌خونی داسی شکل دیدیم، این‌گونه تنوعات اساس ال‌های متفاوت هستند. مناطق DNA غیر رمزگذار در لوکوس خاصی روی یک کروموزوم نیز، دقیقاً مثل نواحی رمزگذار، ممکن است اختلافات و گوناگونی‌های نوکلئوتیدی کوچکی (پلی‌مورفیسم‌ها) را در میان افراد به نمایش بگذارند.

در میان پرکاربردترین این نشانگرهای ژنتیکی می‌توان از گوناگونی جفت بازهای منفرد در ژنوم جمعیت انسانی نام برد. یک جایگاه جفت بازی منفرد که در آن تنوع دیده شود و در حداقل ۱٪ از جمعیت یافت شود چند شکلی تک‌نوکلئوتیدی^۷ (SNP) که «Snip» تلفظ می‌شود) نامیده می‌شود. در ژنوم انسان چند میلیون SNP وجود دارد، یعنی یک جفت باز به ازای هر صد تا سیصد جفت باز در مناطق رمزگذار و غیر رمزگذار DNA. (همان‌گونه که در فصل ۲۱ خواهیم آموخت، حدود ۹۸/۵ درصد از ژنوم ما رمزی برای پروتئین ندارند). برای یافتن SNP‌ها نیازی به تعیین توالی DNAی افراد متعدد نیست؛ بلکه امروزه به‌وسیله تجزیه و تحلیل‌های بسیار حساس ریز آرایه و یا به‌وسیله PCR تشخیص داده می‌شوند.

هرگاه منطقه‌ای که در آن SNP وجود دارد در افراد بیمار وجود داشته باشد اما افراد سالم فاقد آن باشند، محققان بر آن منطقه تمرکز کرده و آن را توالی‌یابی می‌کنند. در موارد بسیار زیاد، خود SNP نمی‌تواند باعث ایجاد بیماری شود و بسیاری از SNP‌ها در مناطق غیر رمزگذار واقعند. در عوض، اگر SNP و ال‌عامل ایجاد بیماری به اندازه کافی به هم نزدیک باشند، دانشمندان می‌توانند از این واقعیت نتیجه بگیرند که کراسینگ اور بین نشانگر و ژن طی تولید گامت بسیار غیر محتمل و بعید بوده است. بنابراین، نشانگر و ژن اغلب با همدیگر به ارث می‌رسند، حتی با وجود اینکه نشانگر بخشی از ژن نیست (شکل ۱۶-۲۰). همبستگی SNP‌ها با دیابت، بیماری قلبی و چندین نوع سرطان ثابت شده است و جستجو برای یافتن ژن‌هایی که شامل این مسأله می‌شوند نیز همچنان ادامه دارد. روش‌ها و راه‌کارهای تجربی که تاکنون آموخته‌اید، مطالب بسیاری در مورد ژن‌ها و عملکرد تولیدات آنها در اختیار ما گذاشته‌اند. امروزه این تحقیقات DNA با به‌وجود آمدن روش‌های قدرتمند کلون کردن کامل جانداران پرسلولی، پیشرفت زیادی

1- *In vitro* mutagenesis

2- Mario Capecchi

3- Martin Evans

4- Oliver Smithies

5- RNA interference

6- Genome – wide association studies

7- Single nucleotide polymorphism

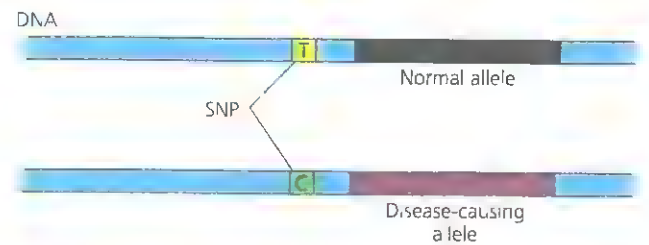
۲-۳ کلون کردن موجودات زنده ممکن است منجر به تولید سلول‌های بنیادی برای تحقیقات و کاربردهای دیگر شود

به موازات پیشرفت‌هایی که در فن‌آوری DNA رخ داده است، دانشمندان همچنین روش‌های جدیدی برای کلون کردن موجودات پرسلولی کامل از سلول‌های واحد ایجاد کرده‌اند. کلون کردن، یک یا تعداد بیشتری جاندار تولید می‌کند که از نظر ژنتیکی با «والد» خود که یک سلول اهدا کرده است، همسانند. این کار معمولاً «کلون کردن جاندار»^۱ نامیده می‌شود تا از انواع دیگر کلون کردن، مانند کلون کردن ژن و کلون کردن سلول افتراق داده شود. در کلون کردن سلول، یک سلول غیرجنسی تقسیم می‌شود و گروهی از سلول‌های یکسان از نظر ژنتیکی را پدید می‌آورد. (ویژگی مشترک تمام انواع کلون کردن این است که محصول از نظر ژنتیکی با والد خود همسان است. در واقع کلمه کلون از واژه یونانی *klon* به معنی شاخه کوچک گرفته شده است.) توجه زیادی که در حال حاضر به مقوله کلون کردن جاندار می‌شود به علت توانایی بالقوه آن در تولید سلول‌های بنیادی است، سلول‌هایی که می‌توانند انواع متفاوتی از بافت‌ها را تولید نمایند.

تلاش برای کلون کردن گیاهان و جانوران برای اولین بار ۵۰ سال قبل در تحقیقاتی برای پاسخ‌گویی به سؤالات پایه زیستی، انجام شد. برای مثال، محققان می‌خواستند بدانند که آیا تمام سلول‌های یک جاندار ژن‌های برابری دارند (مفهومی که تساوی ژنی^۲ نامیده می‌شد) یا اینکه سلول‌ها در طول مراحل تمایز، تعدادی از ژن‌هایشان را از دست می‌دهند (فصل ۱۸ را ببینید). یک راه برای پاسخ‌گویی به این سؤال این است که ببینیم آیا یک سلول تمایز یافته قادر است یک جاندار کامل تولید کند؟ به عبارت دیگر، آیا کلون کردن یک جاندار امکان‌پذیر است؟ بیایید قبل از بررسی پیشرفت‌های اخیر در زمینه کلون کردن جاندار و تولید سلول‌های بنیادی، بعضی از این آزمایش‌های اولیه و ابتدایی را بررسی نماییم.

کلون کردن گیاهان: کشت‌های تک‌سلولی

کلون کردن موفق گیاهان کامل از سلول‌های منفرد تمایز یافته، در طول دهه ۱۹۵۰ توسط استوارد^۳ و دانشجویانش در دانشگاه کورنل^۴ روی گیاه هویج انجام شد (شکل ۱۷-۲۰). آنها متوجه شدند سلول‌های تمایز یافته‌ای که از ریشه گیاه هویج گرفته شده و وارد



شکل ۲۰-۱۶ چند شکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNPs) به عنوان نشانگرهای ژنتیکی برای ال‌های عامل بیماری. این نمودار قطعات مشابه DNA مربوط به دو گروه از افراد متفاوت را نشان می‌دهد، که یکی از این دو گروه دارای یک بیماری یا شرایط خاصی که اساس ژنتیکی دارد هستند. افراد سالم در یک لوکوس خاص SNP دارای T هستند و افراد بیمار در همان لوکوس نوکلئوتید C دارند. تفاوت SNP در این مورد، که تقریباً نزدیک به یک یا چند ال‌های عامل بیماری هستند، نشان‌دهنده ارتباط آنها با بیماری است. (در اینجا فقط یک رشته از هر مولکول DNA نشان داده شده است) **ارتباط دهید** مفهوم «پیوند نزدیک» داشتن SNP با ال‌های عامل بیماری چیست؟ و این موضوع چگونه SNP را به عنوان نشانگر ژنتیکی معرفی می‌کند؟

نموده‌اند. یک هدف این کار، به دست آوردن سلول‌های بنیادی است که می‌توانند به محققان امکان دهند تا از روش‌های بررسی DNA که تاکنون در مورد آنها بحث شد برای مطالعه تمایز سلولی استفاده کنند. در سطوح پیشرفته‌تر، روش‌های DNA نوترکیب می‌توانند سلول‌های بنیادی را به نحوی تغییر دهند که برای درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرند. روش‌های کلون کردن جانداران و تولید سلول‌های بنیادی موضوع مبحث بعدی هستند.

پرسش‌های مبحث ۲-۲۰

۱. فرض کنید الکتروفورز در ژل را برای نمونه‌ای از DNA ژنومی یک فرد که تحت عملکرد آنزیم‌های محدودکننده قرار گرفته است انجام می‌دهید و سپس ژل را با رنگ متصل‌شونده به DNA رنگ‌آمیزی می‌کنید. چه چیزی خواهید دید؟ توضیح دهید.
۲. نقش جفت شدن بازهای مکمل را در رشته‌های اسید نوکلئیکی در هر یک از روش‌های زیر توضیح دهید: لکه‌گذاری ساترن، توالی‌یابی DNA، لکه‌گذاری نورترن، RT-PCR و آنالیز ریزآرایه.
۳. بین SNP و یک RFLP تمایز قائل شوید.

۴. **په می‌شد اگر؟** به ریزآرایه موجود در شکل ۱-۲۰ که نسخه بزرگ‌تر ریزآرایه نشان داده شده در شکل ۱۵-۲۰ است توجه کنید. اگر نمونه‌ای که با رنگ فلورسنت سبز نشان‌دار شده است از بافت طبیعی و دیگری که با قرمز نشان‌دار شده است از بافت سرطانی باشد، لکه‌ای که سبز رنگ است چه چیزی را نشان می‌دهد؟ لکه‌های قرمز، زرد و سیاه چطور؟ با توجه به الگوهای بیانی آنها، اگر بخواهید سرطان را مطالعه کنید، کدام ژن‌ها را برای آزمایش انتخاب می‌کنید؟ توضیح دهید.

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید

1- Organismal cloning
2- Genomic equivalence
3- F. C. Steward
4- Cornell University

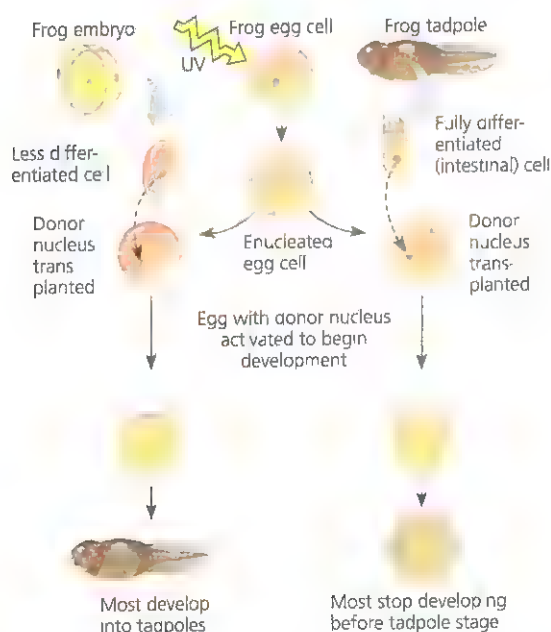
جدید تبدیل گردند. بنابراین محققان باید روشی متفاوت به کار می‌بستند تا به این سؤال که آیا سلول‌های تمایز یافته جانوری می‌توانند همه‌توان باشند، پاسخ دهند. راهکار آنها این بود که هسته یک تخمک بارور یا غیربارور را خارج کنند و آن را با هسته یک سلول تمایز یافته، جایگزین نمایند، روشی که پیوند هسته‌ای^۲

روش تمقیق

شکل ۱۸-۲۰

آیا هسته یک سلول تمایز یافته جانوری می‌تواند ایجاد یک جاندار کامل را هدایت کند؟

آزمایش: جان گوردون و همکارانش در دانشگاه آکسفورد در انگلیس هسته تخمک قورباغه را با استفاده از اشعه فرابنفش تخریب کردند. آنها سپس هسته سلول‌های جنین و نوزاد قورباغه را به تخمک‌های بدون هسته پیوند زدند.



نتایج: هنگامی که هسته پیوند زده شده از یک جنین جوان، که سلول‌های نسبتاً غیر تمایز یافته‌ای هستند، گرفته شود، اغلب تخم‌های گیرنده به بچه قورباغه تبدیل می‌شوند. اما هنگامی که این هسته از سلول‌های رودهای کاملاً تمایز یافته یک بچه قورباغه گرفته شود، کمتر از ۲٪ تخم‌ها به بچه قورباغه‌های طبیعی تبدیل شده و نمو بیشتر جنین‌ها در مراحل بسیار ابتدایی نمو متوقف می‌شود.

نتیجه‌گیری: هسته گرفته شده از یک سلول تمایز یافته قورباغه می‌تواند تا تبدیل شدن به یک بچه قورباغه پیش برود. اما به‌خاطر تغییراتی در هسته، توانایی‌اش در این چنین تغییراتی، همچنان که سلول دهنده تمایز یافته‌تر می‌شود، کاهش می‌یابد.

منبع:

چه می‌شد اگر؟ اگر هر کدام از سلول‌های جنین چهار سلولی آنقدر تخصصی بود که دارای قدرت تولید موجود نبود، برای آزمایش سمت چپ شکل چه نتایجی را پیش‌بینی می‌کردید؟



نهال روی محیط کشت داده می‌شود و سپس به خاک منقش می‌گردد. جبین گیاه از یک سلول منفرد کشت شده ایجاد می‌شود. سلول منفرد کشت در سوسپانسیون غذایی کشت داده می‌شوند، به هم‌زدن باعث جدا شدن سلول‌های منفرد در مایع می‌شود.

شکل ۱۷-۲۰ کلون کردن یک هویج کامل از یک سلول منفرد هویج

محیط کشت شوند می‌توانند گیاهان بالغ طبیعی تولید کنند که هریک از نظر ژنتیکی با گیاه والد یکسانند. این نتایج نشان داد که تمایز لزوماً تغییرات غیرقابل برگشت در DNA ایجاد نمی‌کند. حداقل در گیاهان، سلول‌های بالغ می‌توانند تمایز خود را از دست بدهند و تمام انواع سلول‌های تخصصی جاندار را تولید کنند. هر سلولی که این توانایی را داشته باشد، یک سلول همه‌توان^۱ نامیده می‌شود.

کلون کردن گیاهان امروزه به‌طور گسترده‌ای در کشاورزی استفاده می‌شود. برای بعضی گیاهان مانند ارکیده‌ها، کلون کردن از نظر اقتصادی تنها راه عملی برای تولید مثل گیاه است. در موارد دیگر، کلون کردن برای تولید گیاهانی با ویژگی‌های ارزشمند، مانند مقاومت به پاتوژن‌های گیاهی مورد استفاده قرار گرفته است. در واقع خود شما هم ممکن است یک کلون‌کننده گیاهی باشید. اگر تا به حال یک گیاه جدید را از یک شاخه بریده شده پرورش داده‌اید، در واقع کلون کردن را تمرین کرده‌اید!

کلون کردن جانوران، پیوند هسته‌ای

سلول‌های تمایز یافته جانوران به‌طور معمول در محیط کشت تقسیم نمی‌شوند و نمی‌توانند به انواع مختلف سلولی یک جاندار

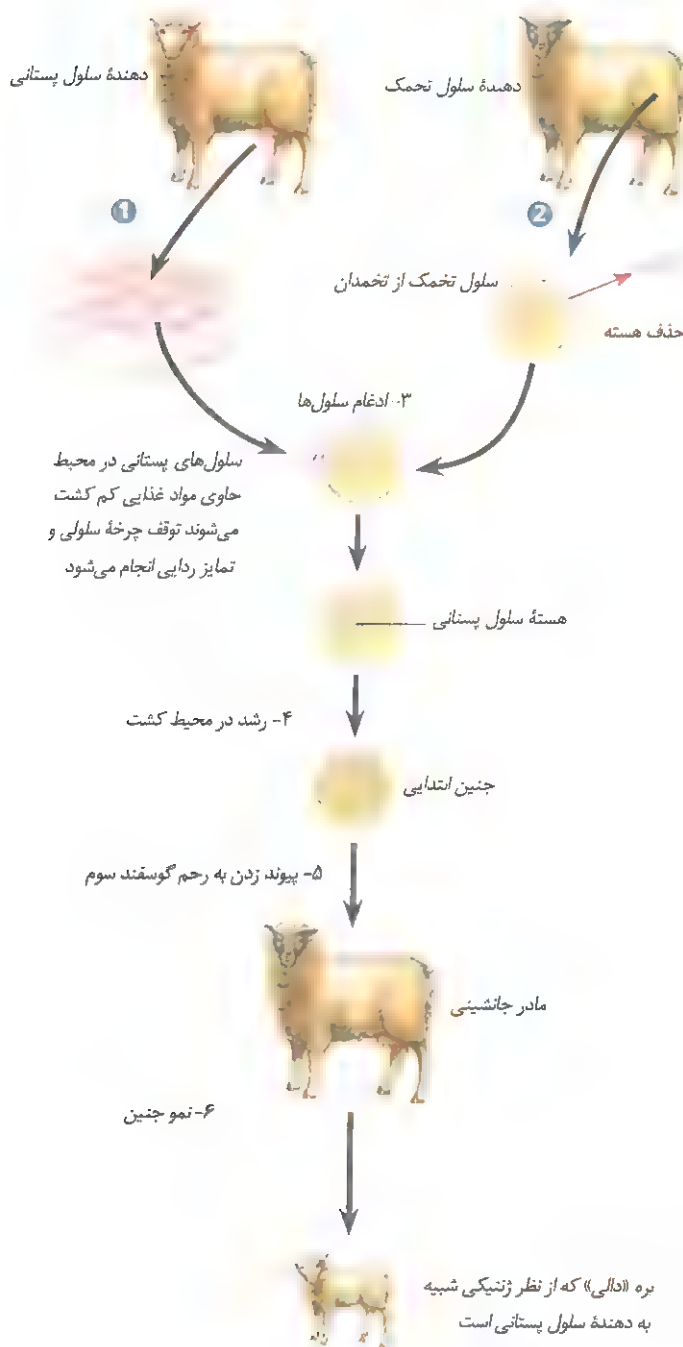
روش تمقیق

شکل ۱۹. ۲۰

کلون کردن تولیدمثلی یک پستاندار با پیوند هسته‌ای

کاربرد: این روش برای تولید جانوران کلون شده‌ای استفاده می‌شود که ژن‌های هسته‌ای‌شان از ژن‌های هسته‌ای حیوان دهند گرفته شده است.

روش: این شکل فرایند تولید دالی، اولین نمونه‌ی گراش شده یک کلون پستاندار با استفاده از هسته‌های یک سلول تمایز یافته، را نشان می‌دهد.



نتایج: ترکیب ژنتیکی جانور کلون شده مشابه حیوانی است که هسته را تأمین کرده و با جانور دهنده تخمک و مادر جایگزینی تفاوت دارد. (دو گوسفند آخر گونه «سیه چهره اسکاتلندی» هستند که صورتی سیاه دارند).

نامیده می‌شود. اگر هسته سلول تمایز یافته بتواند تمام توانایی ژنتیکی خود را بازابد، قادر خواهد بود تا تکوین سلول را به سوی بافت‌ها و اندام‌های یک جاندار هدایت کند.

چنین آزمایش‌هایی توسط روبرت بریج^۱ و توماس کینگ^۲ در دهه ۱۹۵۰ و توسط جان گوردون^۳ در دهه ۱۹۷۰ روی قورباغه‌ها انجام شدند. این محققان یک هسته از سلول‌های جنین یا نوزاد قورباغه را به یک سلول تخمک بدون هسته همان گونه، منتقل کردند. در آزمایش‌های گوردون، هسته پیوند یافته اغلب قادر بود تا تکوین طبیعی تخم به نوزاد قورباغه را هدایت نماید (شکل ۱۸-۲۰). او متوجه شد که توانایی هسته پیوندی برای هدایت تکوین طبیعی، ارتباط معکوس با سن اهداکننده هسته دارد: یعنی هر چه هسته اهدایی مسن‌تر باشد، درصد کمتری از سلول‌ها به نوزاد قورباغه طبیعی تبدیل می‌شوند.

گوردون از این دست‌آوردها نتیجه گرفت که چیزی در هسته در طول تمایز سلول‌های جانوری تغییر می‌کند. در قورباغه‌ها و بیشتر جانوران دیگر، هر چه تکوین جنینی و تمایز سلولی پیشرفت می‌کند توانایی هسته محدود و محدودتر می‌شود.

کلون کردن تولیدمثلی پستانداران

علاوه بر کلون کردن قورباغه‌ها، محققان برای مدت زیادی قادر به کلون کردن پستانداران با استفاده از هسته یا سلول‌های حاصل از جنین‌های ابتدایی بوده‌اند. ولی مشخص نبود که هسته یک سلول کاملاً تمایز یافته بتواند دوباره برنامه‌ریزی شود و به عنوان یک هسته پیوندی عمل کند. در سال ۱۹۹۷ محققان اسکاتلندی، تیتز روزنامه‌ها را به خود اختصاص دادند. آنها اعلام کردند که دالی^۴، بره کلون شده از گوسفند بالغ، به وسیله پیوند هسته‌ای از یک سلول تمایز یافته، متولد شده است (شکل ۱۹-۲۰). این محققان از طریق کشت دادن سلول‌های پستانی در یک محیط کشت با مواد مغذی بسیار کم، توانسته بودند تا تمایز هسته اهدایی را از بین ببرند. آنها سپس این سلول‌ها را با تخمک بدون هسته گوسفند ترکیب کردند. سلول‌های دیپلوئید حاصل از این عمل، تقسیم شدند و جنین‌های ابتدایی را شکل دادند. این جنین‌ها سپس به بدن مادرهای جانشینی منتقل شدند. از چند صد جنین پیوند زده شده، یکی توانست مراحل تکوین طبیعی را به پایان برساند و به این شکل دالی متولد شد.

- 1- Robert Briggs
- 2- Thomas King
- 3- John Gurdon
- 4- Dolly

بدنش متفاوت است. این به علت غیرفعال شدن تصادفی یکی از کروموزوم‌های X است که به طور طبیعی در طول تکوین جنینی رخ می‌دهد (شکل ۸-۱۵ را ببینید). همین طور دوقلوهای همسان انسانی که کلون‌های طبیعی هستند همیشه کمی متفاوتند. به طور واضح، اثرات محیطی و حوادث اتفاقی، نقش مهمی در طول تکوین ایفا می‌کنند.

کلون کردن موفق بسیاری از پستانداران، فکر کلون کردن انسان‌ها را برانگیخته است. دانشمندان در آزمایشگاه‌های مختلفی در اطراف جهان دست به انجام مراحل ابتدایی این کار زده‌اند. در شایع‌ترین روش، هسته سلول‌های تمایز یافته انسانی وارد سلول‌های تخمک غیربارور بدون هسته شده و سلول‌ها تحریک به تقسیم شدن می‌شوند. در سال ۲۰۰۱، یک گروه تحقیقاتی در ماساچوست تعداد کمی تقسیمات سلولی در آزمایش خود یافتند. چند سال بعد، محققان کره جنوبی اعلام کردند که توانسته‌اند جنین‌ها را تا مرحله اولیه بلاستوسیت کلون کنند. اما بعداً دانشمندان به عنوان جاعل و داده‌ساز مقصر شناخته شدند. در سال ۲۰۰۷، اولین جنین از پستانداران اولیه (نوعی میمون) توسط محققان مرکز ملی تحقیقات پستانداران اولیه (نخستی‌ها)ی اورگان کلون شد. این کلون به مرحله بلاستوسیت رسیدند. این دستاوردها زمینه کلون کردن انسان را یک مرحله جلوتر بردند. چشم‌اندازی که مسائل اخلاقی بی‌نظیری را به وجود آورده است.

مشکلات مرتبط با کلون کردن جانوران

در بیشتر مطالعات پیوند هسته‌ای که تا الان انجام شده‌اند، تنها درصد کمی از جنین‌های کلون شده به طور طبیعی تا تولد، تکوین می‌یابند. بسیاری از جانوران کلون شده مانند دالی، نقص‌هایی دارند. برای مثال، موش‌های کلون شده مستعد چاقی، پنومونی، نارسایی کبد و مرگ زودرس هستند. محققان عقیده دارند حتی جانوران کلون شده‌ای که طبیعی به نظر می‌رسند ممکن است نقایص ظریفی داشته باشند.

در سال‌های اخیر، ما شروع به شناسایی دلایل کارایی کم کلون کردن و وقوع بالای موارد غیرطبیعی نموده‌ایم. در هسته سلول‌های کاملاً تمایز یافته، مجموعه کوچکی از ژن‌ها روشن هستند، درحالی‌که بیان بقیه سرکوب می‌شود. این تنظیمات اکثراً ناشی از تغییرات اپی‌ژنتیک کروماتین، مانند استیل‌اسیون هیستون یا متیل‌اسیون DNA هستند (شکل ۷-۱۸ را ببینید). در طول مراحل انتقال هسته، بسیاری از این تغییرات باید در هسته جانور دهنده که در مراحل انتهایی است، معکوس شوند تا ژن‌ها بتوانند به درستی در مراحل ابتدایی تکوین، بیان یا سرکوب گردند. محققان متوجه

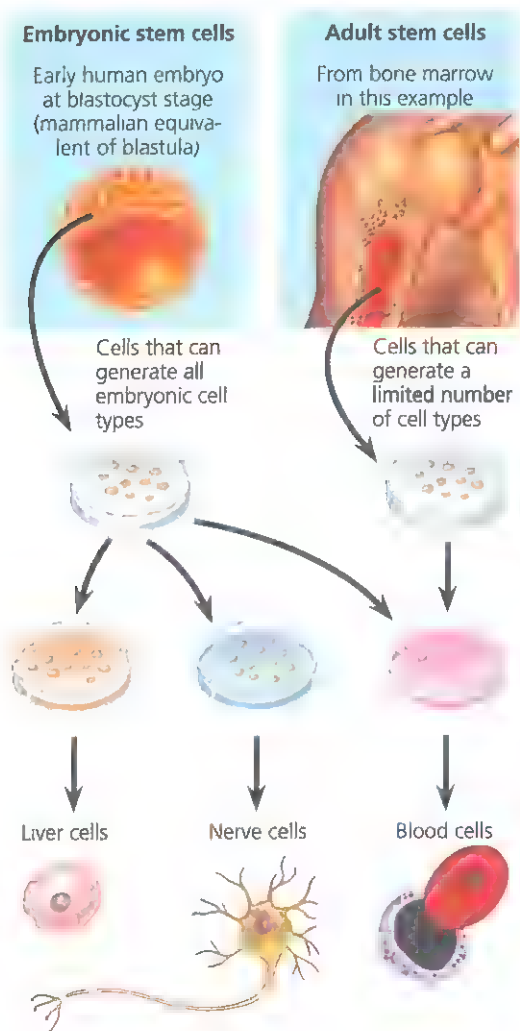
بررسی‌های بعدی نشان داد که DNA کروموزومی دالی در واقع با DNA هسته اهدایی یکسان بود (ولی همان طور که انتظار می‌رفت DNA میتوکندریایی دالی مشابه سلول تخم اهدایی بود). دالی در سال ۲۰۰۳، در سن ۶ سالگی دچار عوارض یک بیماری ریوی شد که معمولاً تنها در گوسفندهای پیرتر دیده می‌شود و بنابراین به زندگی‌اش پایان داده شد. مرگ زودرس دالی و وضعیت التهاب مفصلی که داشت این فکر را برانگیخت که سلول‌هایش به سالمی سلول‌های گوسفندان طبیعی نبودند و احتمالاً برنامه‌ریزی دوباره هسته پیوندی اولیه به طور کامل انجام نشده بود.

از سال ۱۹۹۷ محققان تعداد بسیار زیادی از پستانداران دیگر مانند موش، گربه، گاو، اسب، خوک، قاطر و سگ‌ها را کلون کرده‌اند. در بیشتر موارد، هدف آنها تولید یک فرد جدید بوده است، چیزی که به عنوان کلون کردن تولیدمثلی^۱ شناخته می‌شود. ما تاکنون چیزهای زیادی از چنین آزمایش‌هایی آموخته‌ایم. برای مثال، جانوران کلون شده از گونه‌های یکسان لزوماً همیشه از نظر ظاهری یا رفتاری یکسان نیستند. در یک دسته از گاوها که از یک رده سلول‌های کشت داده شده یکسان کلون شدند، بعضی رفتار غالب و بعضی رفتار مطیع‌تری داشتند. یک مثال دیگر برای عدم تساوی کلون‌ها، اولین گربه کلون شده به نام CC است (شکل ۲۰-۲۰). او شکل مشابهی با تنها والد ماده خود دارد ولی رنگ و الگوی خطوط



◀ شکل ۲۰-۲۰. CC، اولین گربه کلون شده و تنها والد آن. Rainbow (چپ) در فرایند کلون کردن هسته‌ای اهدا کرد که نتیجه آن CC (راست) است. به هر حال، دو گربه یکسان نیستند. Rainbow یک گربه کالیکو متداول با لکه‌های نارنجی روی بدنش است که یک شخصیت منزوی دارد، درحالی‌که CC پوشش خاکستری و سفید دارد و بازیگوش‌تر است.

باعث شگفتی است که مشخص شده است مغز انسان دارای سلول‌های بنیادی است که به تولید انواع خاصی از سلول‌های عصبی ادامه می‌دهند. به تازگی محققان کشف سلول‌های بنیادی را در پوست، مو، چشم و ریشه دندان گزارش نموده‌اند. با وجود اینکه جانوران بالغ فقط تعداد کمی سلول‌های بنیادی دارند، محققان در حال یافتن راه‌هایی برای شناسایی و جداسازی این سلول‌ها از بافت‌های مختلف و در بعضی موارد، رشد دادن آنها در محیط کشت هستند. اگر شرایط محیط کشت مناسب باشد (برای مثال اضافه کردن فاکتورهای رشد خاص)، سلول‌های بنیادی کشت داده شده از جانوران بالغ می‌توانند به انواع مختلفی از سلول‌های اختصاصی تمایز پیدا کنند.



◀ **شکل ۲۰-۲۱ کار با سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی جانوری که می‌توانند از جنین‌های ابتدایی یا بافت‌های بالغ جدا شوند و در محیط کشت رشد نمایند، سلول‌های نسبتاً تمایز نیافته‌ای هستند. سلول‌های بنیادی جنینی آسان‌تر از سلول‌های بنیادی بالغین رشد می‌کنند و به صورت تئوریک می‌توانند به تمام انواع سلول‌های یک جاندار تبدیل شوند. طیف انواع سلولی که می‌توانند از سلول‌های بنیادی بالغین تشکیل شوند هنوز به طور کامل شناخته نشده است.**

شده‌اند که DNA سلول‌های جنینی کلون شده، مانند DNA سلول‌های تمایز یافته، اغلب نسبت به DNA سلول‌های مشابه در جنین‌های کلون نشده همان گونه، گروه‌های متیل بیشتری دارد. این یافته نشان می‌دهد که برنامه‌ریزی مجدد هسته اهدایی، نیاز به تغییر شکل کروماتین دارد که در طول مراحل کلون کردن به طور کامل انجام نمی‌شود. از آنجایی که متیلاسیون DNA به تنظیم بیان ژن کمک می‌کند، قرارگیری نابجای گروه‌های متیل روی DNA هسته‌های اهدایی ممکن است با الگوی مورد نیاز برای تکوین طبیعی جنینی تداخل کند. در واقع موفقیت یک تلاش کلون کردن به مقدار زیادی بستگی به این دارد که ساختار کروماتینی هسته اهدایی بتواند مانند هسته یک تخم تازه‌بارور، بازآرایی شود.

سلول‌های بنیادی جانوران

هدف اصلی کلون کردن جنین‌های انسانی تولید مثل نیست، بلکه تولید سلول‌های بنیادی برای درمان بیماری‌های انسان می‌باشد. یک سلول بنیادی^۱، یک سلول نسبتاً اختصاصی نشده است که می‌تواند به طور نامحدود تکثیر شود، و تحت شرایط مناسب، به یک یا چند نوع سلول‌های اختصاصی تمایز یابد. بنابراین سلول‌های بنیادی می‌توانند هم جمعیت خودشان را افزایش دهند و هم سلول‌هایی را تولید کنند که وارد مسیرهای تمایزی خاص شوند. بسیاری از جنین‌های ابتدایی جانوری، حاوی سلول‌های بنیادی هستند که می‌توانند هر نوع سلول‌های جنینی تمایز یافته را تولید کنند. سلول‌های بنیادی را می‌توان از جنین ابتدایی در مرحله‌ای به نام بلاستولا که در انسان همان مرحله بلاستوسیت است، جداسازی نمود (شکل ۲۱-۲۰). در محیط کشت، این سلول‌های بنیادی جنینی (ES)^۲ به صورت غیراختصاصی تکثیر پیدا می‌کنند اما می‌توانند براساس شرایط محیط کشت، به طیفی از سلول‌های اختصاصی حتی تخمک و اسپرم تبدیل شوند.

بدن افراد بالغ نیز سلول‌های بنیادی دارد که می‌توانند در صورت نیاز، سلول‌های اختصاصی غیرتکثیرشونده را ایجاد کنند. برعکس سلول‌های ES، سلول‌های بنیادی بالغین نمی‌توانند «تمام» انواع سلولی جاندار را تولید کنند ولی قادرند انواع مختلفی را ایجاد نمایند. برای مثال، یکی از چندین نوع سلول بنیادی موجود در مغز استخوان می‌تواند تمام انواع سلول‌های خونی را تولید کند (شکل ۲۱-۲۰ را ببینید)، درحالی‌که دیگری می‌تواند به استخوان، غضروف، چربی، ماهیچه و سلول‌های عروق خونی تمایز پیدا کند.

1- Stem cell

2- Embryonic stem (ES) cells

موانع زیادی داشت ممکن است در حال حاضر قابل دسترس باشد. در سال ۲۰۰۷ سه گروه تحقیقاتی اعلام کردند که توانسته‌اند سلول‌های پوست موش را به سلول‌های بنیادی جنینی تبدیل کنند و این کار را با وادار کردن این سلول‌ها به بیان چهار ژن تنظیمی اساسی سلول‌های بنیادی انجام داده‌اند. این محققان از رتروویروس‌ها به عنوان وکتور برای وارد کردن کپی‌های کلون شده این ژن‌ها به درون سلول‌های پوستی استفاده نمودند. تمام آزمایش‌هایی که تا این زمان انجام شده است نشان می‌دهد این سلول‌ها که سلول‌های بنیادی چند توان القا شده (iPS)^۱ نامیده می‌شوند، تمام توانایی‌های سلول‌های بنیادی جنینی را دارا هستند. با این وجود، چندین گروه تحقیقاتی، اخیراً تفاوت‌هایی میان iPS و سلول‌های ES در بیان ژن و سایر عملکردهای سلولی، مثل تقسیم سلولی، را کشف کرده‌اند. حداقل تا زمانی که این تفاوت‌ها کاملاً شناخته و درک بشوند، مطالعه سلول‌های ES بخش مهمی از پیشرفت روش‌های درمانی به وسیله سلول‌های بنیادی خواهد بود. (در واقع سلول‌های ES همیشه کانون تحقیقات پایه بوده‌اند). در ضمن، استفاده از سلول‌های iPS نیز در دست اجراست.

دو مورد استفاده بالقوه و اصلی برای سلول‌های iPS انسانی وجود دارد. نخست، سلول‌های جدا شده از بیمارانی که از بیماری رنج می‌برند برای تبدیل شدن به iPS دوباره برنامه‌ریزی می‌شوند. سلول‌های iPS می‌توانند به عنوان سلول‌های نمونه برای مطالعه بیماری و درمان‌های ممکن و بالقوه آن مورد استفاده قرار بگیرند. رده‌های سلولی iPS انسانی از بیمارانی با دیابت نوع ۱، بیماری پارکینسون و حداقل دوازده بیماری دیگر جدا شده است. دوم، و در زمینه طب احیاء کننده، سلول‌های خود بیمار می‌تواند برای تبدیل شدن به iPS دوباره برنامه‌ریزی شده و برای جایگزینی با بافت غیر کارا استفاده شود (شکل ۲۲-۲۰). ابداع روش‌هایی برای تبدیل سلول‌های iPS به انواع خاص سلولی برای این منظور، موضوع مورد علاقه بسیاری از محققان است به طوری که تا کنون موفقیت‌هایی نیز در این زمینه دیده شده است. سلول‌های iPS تولید شده با این روش‌ها ناگهان سلول‌های «جایگزین» مناسبی را، بدون استفاده از تخمک یا جنین انسانی، ایجاد کردند، پس مخالفت‌ها و اعتراضات اخلاقی را نیز از بین بردند.

تحقیقات روی سلول‌های بنیادی جنینی یا بالغین، منبعی برای اطلاعات ارزشمند درباره تمایز هستند و توانایی‌های بالقوه وسیعی برای کاربردهای پزشکی دارند. هدف نهایی، به کارگیری این سلول‌ها برای ترمیم اعضای آسیب‌دیده یا بیمار است. مثال آن، سلول‌های پانکراسی تولیدکننده انسولین برای بیماران دیابتی یا انواع سلول مغزی برای بیماران پارکینسون یا هانتینگتون است. سلول‌های بنیادی بالغین موجود در مغز استخوان، مدت زیادی است که به عنوان منبعی برای سلول‌های سیستم ایمنی در بیمارانی که سیستم ایمنی خودشان به علت بیماری‌های ژنتیکی یا اشعه درمانی سرطان غیر کارآمد است، استفاده می‌شوند.

توان تکوینی سلول‌های بنیادی بالغین به بافت‌های خاص، محدود است. سلول‌های ES برای استفاده در کاربردهای پزشکی توانایی بیشتری دارند زیرا این سلول‌ها چند توان^۱ هستند و قادرند به چندین نوع سلول مختلف تمایز پیدا کنند. تنها راه به دست آوردن سلول‌های بنیادی جنینی تا الان، جدا کردن آنها از جنین‌های انسان است که مسائل اخلاقی و قانونی بسیاری را مطرح می‌کند.

در حال حاضر، سلول‌های بنیادی جنینی از جنین‌های اهداشده توسط بیمارانی که تحت درمان ناباروری هستند یا از کشت طولانی مدت سلول‌های جدا شده از جنین‌های اهدایی به دست می‌آیند. اگر دانشمندان بتوانند جنین‌های انسانی را تا مرحله بلاستوسیست کلون کنند، می‌توانند از این کلون‌ها به عنوان منبعی برای سلول‌های بنیادی در آینده استفاده کنند. به علاوه اگر از هسته اهدایی فردی با یک بیماری خاص استفاده شود، دانشمندان قادر خواهند بود سلول‌های بنیادی جنینی خاصی برای درمان تولید کنند که با بیمار مطابقت داشته و بنابراین توسط سیستم ایمنی وی پس زده نشوند. زمانی که هدف اصلی کلون کردن، تولید سلول‌های بنیادی جنینی برای درمان باشد، این فرایند کلون کردن درمانی^۲ نامیده می‌شود. با اینکه بیشتر مردم معتقدند کلون کردن تولیدمثلی انسان‌ها غیر اخلاقی است، نظرها در مورد اخلاقی بودن کلون کردن درمانی متفاوت است.

اگر بتوان سلول‌های بنیادی جنینی را با به عقب برگرداندن ساعت سلول‌های کاملاً تمایز یافته به دست آورد، این بحث‌های اخلاقی کمتر خواهند شد. انجام این کار که تنها تا چند سال قبل

1- Pluripotent

2- Therapeutic

3- Induced pluripotent stem (iPS) cells

شکر ۲۲ ۲۰

تمقیق

تأثیر سلول‌های بنیادی چند توان (iPS) بر طب احیاء کننده

چون سلول‌های بنیادی جنینی توانایی تولید هر نوع سلولی را در اندام دارند، استفاده از جنین‌های انسانی به عنوان منابع سلول‌های بنیادی انسانی بسیار بحث‌انگیز است. چندین گروه تحقیقاتی شیوه‌های مشابهی برای برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های کاملاً تمایز یافته و تبدیل آنها به سلول‌های بنیادی چند توان، را ابداع کرده‌اند، که مثل سلول‌های بنیادی معمولی عمل می‌کنند. این روش براساس معرفی و عرضه عوامل رونویسی است که ویژه تبدیل سلول‌های بنیادی به سلول‌های تمایز یافته‌ای مثل سلول‌های پوستی هستند.

چرا این موضوع اهمیت دارد بیماران مثل بیماران دیابتی، قلبی و الزایمری می‌توانند از سلول‌های پوستی خودشان، که برای تبدیل شدن به سلول‌های بنیادی چند توان دوباره برنامه‌ریزی شده است، استفاده کنند. وقتی روش‌هایی برای تبدیل iPSها به سلول‌های قلبی، پانکراسی و یا سلول‌های دستگاه عصبی ابداع شدند که بیماران می‌توانند از سلول‌های خودشان برای درمان بیماری‌شان استفاده کنند. این روش به‌طور موفقیت‌آمیزی در درمان کم‌حونی داسی شکل در موشی که با مهندسی ژنتیک به این بیماری مبتلا شده بود استفاده شده است. تصویر زیر چگونگی عملکرد اینگونه روش درمانی را در انسان نشان می‌دهد. محققان می‌آموزند که سلول‌های iPS چگونه، همان‌طوری که مد نظر است، برای تمایز یافتن تحریک می‌شوند (مرحله ۳).



چه می‌شود اگر؟

هنگامی که اندام‌ها از یک دهنده به یک گیرنده بیمار پیوند زده می‌شود، دستگاه ایمنی گیرنده ممکن است اندام پیوندی را پس بزند که می‌تواند عواقب بسیار جدی و کشنده‌ای داشته باشد. آیا استفاده از سلول‌های iPS تبدیل شده نیز همین خطرات را به همراه خواهد داشت؟ چرا بله و چرا خیر؟

پرسش‌های بحث ۳-۲۰

۱. براساس دانسته‌های جاری، علت اختلاف موجود در درصد بچه قورباغه‌هایی که از دو نوع هسته دهنده به‌وجود آمده‌اند را در شکل ۲۰-۱۸ توضیح دهید؟

۲. ارتباط دهید یک هویج را کلون کنید، آیا تمام گیاهان حاصل ظاهر مشابهی خواهند داشت؟ چرا؟

۳. چه می‌شود اگر؟ اگر شما پزشکی بودید که قصد داشتید از سلول‌های iPS برای درمان بیماری با دیابت نوع ۱ استفاده کنید، چه روش‌های جدیدی باید توسعه می‌یافتند؟

۴. ارتباط دهید یک سلول منفرد هویج در شکل ۲۰-۱۷ و یک سلول تمایز یافته ماهیچه‌ای در شکل ۱۸-۱۸ را بر اساس استعداد آنها برای تبدیل شدن به انواع مختلف سلولی، با هم مقایسه کنید. برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۴-۲۰ کاربردهای عملی فن آوری DNA به شیوه‌های

بسیاری زندگی ما را متأثر می‌سازد

هر روز خبرهای جدیدی از فن آوری DNA در اخبار شنیده می‌شود. اغلب، موضوع خبر یک کاربرد جدید و رضایت‌بخش از این فن آوری در پزشکی است اما این تنها یکی از حیطه‌هایی است که از فن آوری DNA و مهندسی ژنتیک سود برده می‌شود.

کاربردهای پزشکی

یک مزیت بارز فن آوری DNA، شناسایی ژن‌هایی است که جهش در آنها نقش مهمی در بیماری‌های ژنتیکی ایفا می‌کند. این کشفیات در چنین مواقعی ممکن است منجر به ابداع روش‌های تشخیصی، درمانی و حتی پیشگیری شود. همچنین فن آوری DNA در شناخت ما از بیماری‌های غیرژنتیکی مثل ایدز و آرتریت نیز مهم است. زیرا ژن‌های شخص، استعداد ابتلا به این بیماری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. علاوه براین، همه اقسام بیماری‌ها منجر به تغییر در بیان ژن‌های سلول‌های مبتلا و نیز درون سیستم ایمنی بیمار می‌گردد. دانشمندان با استفاده از روش ریزآرایه DNA و دیگر شیوه‌های مقایسه بیان ژن در بافت‌های سالم و بیمار، همان‌طور که در شکل ۲۰-۱ دیده می‌شود، امیدوارند ژن‌های مختلفی که در بیماری‌هایی خاص فعال یا غیرفعال می‌شوند را پیدا کنند. این ژن‌ها و محصولات آنها اهداف بالقوه‌ای برای پیشگیری یا درمان به حساب می‌آیند.

تشخیص و درمان بیماری‌ها

اجازه دسترسی به اطلاعات با ارزشی به هنگام توجه به موارد درمانی را می‌دهد.

رؤیاهای بسیاری درباره آینده «پزشکی شخصی» وجود دارد که توسط آن نقشه ژنتیکی سلامت هر شخص می‌تواند به آنها درباره بیماری یا شرایطی که آنها را به‌طور خاص در معرض خطر قرار می‌دهد، آگاهی دهد و به آنها در انتخاب روش درمانی کمک کند. اخیراً نقشه ژنتیکی به مفهوم نشانگرهای ژنتیکی مثل SNPهاست اما، بالاخره می‌تواند به معنای توالی DNA کامل هر شخص باشد؛ هر چند توالی‌یابی ژنوم هنوز بسیار گران‌قیمت و پرهزینه است.

ژن‌درمانی^۱ انسان

ژن‌درمانی یا تغییر ژن‌های فرد بیمار، پتانسیل زیادی را برای درمان نارسایی‌هایی که ناشی از یک ژن ناقص می‌باشد، به‌وجود آورده است. از نظر تئوری می‌توان ال‌طبیعی ژن را به درون سلول‌های بدنی^۲ بافت مبتلا به نارسایی وارد ساخت.

برای آنکه ژن‌درمانی سلول‌های بدنی پایدار باشد، بایستی سلول‌های گیرنده ال‌طبیعی قادر باشند در خلال زندگی بیمار تکثیر یابند. سلول‌های مغز استخوان دارای سلول‌های بنیادی هستند که قادرند به همه انواع سلول‌های خونی و سیستم ایمنی تبدیل شوند، و نامزد اصلی در این انتخاب به شمار می‌آیند. شکل ۲۳-۲۰ یک روش ممکن برای ژن‌درمانی فردی که سلول‌های مغز استخوانش به دلیل نقص در یک ژن منفرد، یک آنزیم حیاتی را تولید نمی‌کند، نمایش می‌دهد. در نوعی بیماری نقص ایمنی مختلط شدید (SCID)^۳ که به‌خاطر چنین ایرادی ایجاد شده است، اگر درمان موفقیت‌آمیز باشد، سلول‌های مغز استخوان بیمار شروع به تولید پروتئین حیاتی نموده و فرد بهبود خواهد یافت.

روشی که در شکل ۲۳-۲۰ نشان داده شده، در کارآزمایی‌های بالینی ژن‌درمانی این بیماری مورد استفاده قرار گرفته است. در کارآزمایی که در سال ۲۰۰۰ در فرانسه آغاز گردید، ده کودک مبتلا به SCID با همین روش مورد درمان قرار گرفتند. ۹ بیمار بعد از ۲ سال، بهبودی قابل توجه و مشخصی را نشان دادند که این مورد اولین موفقیت قطعی ژن‌درمانی به حساب می‌آید. با این حال، سه تن از بیماران به لوکمی^۴ (نوعی سرطان سلول‌های خون) مبتلا شدند و یکی از آنها فوت کرد. دو عامل می‌تواند دلیل ایجاد لوکمی باشد: الحاق وکتور رتروویروسی نزدیک ژنی که در تکثیر سلول‌های خونی

با ظهور فن‌آوری DNA و به‌ویژه با بهره‌گیری از روش PCR و کاوشگرهای نوکلئیک اسیدی نشان‌دار برای جستجوی عوامل بیماری‌زای خاص، فصل جدیدی در تشخیص بیماری‌های عفونی گشوده شد. به‌طور مثال، به‌خاطر آنکه ماده ژنتیکی ویروس HIV (RNA) شناخته شده است، روش RT-PCR می‌تواند برای تکثیر و ردیابی ژنوم ویروس در خون یا نمونه‌های بافتی به‌کار گرفته شود (شکل ۱۳-۲۰ را ببینید). RT-PCR اغلب بهترین روش برای شناسایی عوامل عفونی‌ای است که با روش‌های دیگر به‌سختی شناسایی می‌شوند.

اکنون دانشمندان علوم پزشکی می‌توانند صدها نارسایی ژنتیکی را با روش PCR و با استفاده از پرایمرهای مربوط به ژن‌های این بیماری‌ها، تشخیص داده، سپس با توالی‌یابی محصول تکثیر یافته ژن، جهش‌های عامل بیماری را جستجو کنند. در بین ژن‌های مربوط به بیماری‌های انسانی که تاکنون کلون شده‌اند، ژن‌های بیماری کم‌خونی داسی‌شکل، هموفیلی، سیستیک فیبروزیس، بیماری هانتینگتون و دیستروفی عضلانی دوشن قرار دارند. اغلب می‌توان افراد مبتلا به این بیماری‌ها را قبل از شروع علائم بیماری و یا حتی پیش از تولد، شناسایی نمود. PCR همچنین می‌تواند برای شناسایی حاملان بی‌علامت که دارای ال‌مغلوب خطرناک هستند، مورد استفاده قرار گیرد. PCR به ویژه برای این منظور، جایگزین روش لکه‌گذاری ساترن شده است.

همان‌طور که قبلاً آموختید، مطالعات ارتباطی در سطح ژنوم به‌دقت بر ارتباط نزدیک SNPها (چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی) با ال‌های عامل بیماری اشاره دارند. برای پی بردن به حضور SNPای که دلالت بر وجود ال‌ناهنجاری دارد، می‌توان افراد را مورد آزمایش قرار داد. وجود SNPهای خاص با افزایش خطر شرایطی مثل بیماری قلبی، بیماری آلزایمر و برخی از سرطان‌ها ارتباط دارد. شرکت‌هایی که آزمایش ژنتیکی فردی را برای عوامل خطری مثل اینها پیشنهاد می‌کنند، در حال جستجوی وجود SNPهای مرتبطی هستند که از قبل شناخته شده‌اند. این مسأله می‌تواند برای افراد در درک وضعیت سلامتی‌شان مفید باشد.

روش‌های توصیف شده در این فصل، پیشرفت روش‌های درمانی را نیز تسریع کرد. محققان، با تجزیه و تحلیل بیان بسیاری از ژن‌ها در بیماران مبتلا به سرطان پستان، یک مطالعه ارتباطی در سطح ژنوم برای شناسایی ۷۰ ژن که الگوی بیان‌شان قادر به عود سرطان بود را انجام دادند. با توجه به اینکه بیماران کم‌خطر به میزان ۹۶٪ شانس بقا در طول یک دوره ده ساله بدون هرگونه درمانی را دارا هستند، تجزیه و تحلیل‌های مربوط به بیان ژن به پزشکان و بیماران

1- Gene therapy

2- Somatic cells

3- Sever combined immunodeficiency

4- Leukemia

فعالیت‌های ضروری سلول ندارند؟ همزمان با افزایش آموخته‌های دانشمندان در مورد عناصر تنظیمی DNA و برهمکنش ژن‌ها، آنها می‌توانند به چنین سؤالاتی پاسخ مناسبی دهند.

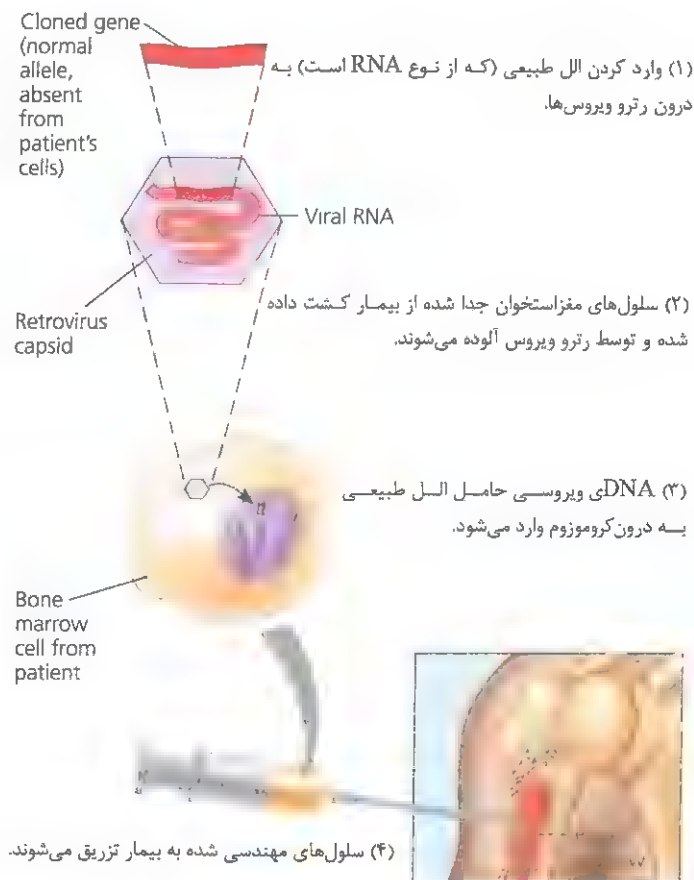
علاوه بر چالش‌های تکنیکی، ژن‌درمانی مسائل اخلاقی مهمی را هم برانگیخته است. بعضی از منتقدان معتقدند تغییر ژن‌های انسان به هر نحوی، غیراخلاقی است. با این حال ناظران دیگر، تفاوت مهمی بین پیوند ژن به درون سلول‌های بدنی و پیوند اعضا قائل نمی‌شوند و هر دو را سودمند می‌پندارند. درمان سلول‌های زایندهٔ انسانی به امید اصلاح یک نارسایی در نسل‌های بعدی بشر، بحث‌های اخلاقی بیشتری را برانگیخته است. این نوع مهندسی ژنتیک به‌طور متداول در موش آزمایشگاهی انجام پذیرفته و در نهایت مشکلات تکنیکی مربوط به مهندسی ژنتیک مشابه آن در انسان هم حل خواهد شد. در هر صورت، تحت چه شرایطی بایستی ژنوم سلول‌های زاینده را تغییر دهیم؟ آیا این موضوع ناچاراً به تکرار یوژنیک، یعنی تلاشی عمدی برای کنترل آرایش ژنتیکی جمعیت‌های انسانی، منجر خواهد شد؟ از آنجایی که همین الان نمی‌توانیم این سؤالات را پاسخ دهیم، توجه به آنها بسیار با ارزش است زیرا شاید در آینده، در موارد خاصی، دوباره سربرآورند.

محصولات دارویی

صنایع دارویی منافع زیادی از پیشرفت در فن‌آوری DNA و تحقیقات ژنتیکی می‌برد و از آنها برای ساخت داروهای مفید برای درمان بیماری‌ها استفاده می‌کند. محصولات دارویی، بسته به طبیعت‌شان، با استفاده از روش‌های شیمی آلی یا فن‌آوری زیستی ساخته می‌شوند.

ساخت مولکول‌های کوچک برای استفاده به‌عنوان دارو

یک پیشرفت جالب‌توجه جدید، ساخت مولکول‌های کوچکی است که برای درمان سرطان‌های خاص به‌کار می‌روند. این مولکول‌ها از طریق مهار فعالیت پروتئین‌هایی که برای زنده ماندن سلول‌های توموری حیاتی هستند، عمل می‌کنند. یک دارو به‌نام ایماتینیب^۱ (با نام تجاری گلیوک^۲)، یک مولکول کوچک است که یک گیرندهٔ تیروزین کینازی خاص را مهار می‌کند (شکل ۷-۱۱ را ببینید). افزایش بیان این گیرنده که از یک جابه‌جایی کروموزومی ناشی می‌شود منجر به ایجاد لوکمی میلوژن مزمن^۳ (CML) را



شکل ۲۳-۲۰ ژن‌درمانی با استفاده از وکتور رتروویروسی.

رتروویروسی که بی‌خطر شده است، در این روش به‌عنوان وکتور استفاده می‌شود و از توانایی رتروویروس برای وارد ساختن نسخه DNA حاصل از RNA ژنومی خود، به درون کروموزوم میزبان بهره گرفته می‌شود (شکل ۸-۱۹ را ببینید). اگر ژن بیگانه‌ای که توسط وکتور رتروویروس حمل می‌شود بیان گردد، سلول و زاده‌های آن، از محصول ژن برخوردار شده و ممکن است بیمار بهبود یابد. سلول‌هایی که در طول حیات توانایی تکثیر دارند، مانند سلول‌های مغز استخوان، نامردهای ایده‌آلی در ژن‌درمانی به‌حساب می‌آیند.

نقش دارد و عملکرد ناشناختهٔ جابه‌جایی خود ژن. دو بیماری دیگر ژنتیکی اخیراً به‌وسیله روش ژن‌درمانی به‌طور تقریبی درمان شده‌اند: یکی عامل نابینایی پیش‌رونده (شکل ۲۱-۵۰ را ببینید) بود و دیگری که باعث انهدام و از بین رفتن دستگاه عصبی می‌شد. این‌گونه تلاش‌های موفقیت‌آمیز فقط در مورد تعداد کمی از بیماران اتفاق افتاده است اما هنوز هم دلیلی برای خوش‌بینی‌های محتاطانه هستند. چندین پرسش تکنیکی دیگر نیز در مقابل ژن‌درمانی وجود دارد. به‌طور مثال چگونه می‌توان فعالیت ژن انتقالی را به گونه‌ای تنظیم نمود که سلول‌ها را مجبور کند مقادیر مناسبی از محصول ژن را در زمان و مکان مناسب تولید نمایند؟ چگونه می‌توانیم مطمئن شویم که ورود ژن درمانگر، اثر بدی برروی دیگر

1- Imatinib

2- Gleevec

3- Chronic myelogenous leukemia

می‌توانند یک ژن را از جانورانی با ژنوتیپ خاص، به حیوانی دیگر و اغلب از یک گونه متفاوت، وارد کنند. این جانور یک جانور تراژن^۳ نامیده می‌شود. برای این کار، آنها ابتدا تخمک‌ها را از گونه گیرنده جدا می‌کنند و آنها را در محیط آزمایشگاه بارور می‌سازند. سپس ژن مورد نظر را که از جاندار دهنده جدا شده و کلون گردیده است مستقیماً وارد هسته تخم بارور می‌نمایند. بعضی از سلول‌ها، DNA بیگانه یا همان تراژن را در ژنوم خود ادغام می‌کنند و قادرند تا آن را بیان کنند. جنین‌های مهندسی‌شده سپس با روش‌های جراحی وارد بدن مادر جانشینی می‌شوند. اگر جنین با موفقیت تکوین پیدا کند، نتیجه یک جانور تراژن خواهد بود که ژن بیگانه جدیدش را بیان می‌کند.

با توجه به اینکه ژن واردشده پروتئین مورد نظر را در مقادیر زیاد تولید می‌کند، این جانوران تراژن می‌توانند به‌عنوان «کارخانه‌های» داروسازی عمل کنند. برای مثال، یک تراژن مربوط به یک پروتئین خونی انسان، مانند آنتی‌ترومبین می‌تواند به نحوی وارد ژنوم یک بز شود که محصول آن در شیر جانور ترشح گردد (شکل ۲۴-۲۰). سپس می‌توان این پروتئین را از شیر خالص‌سازی نمود که معمولاً این جداسازی آسان‌تر از جداسازی آن از کشت سلولی است. محققان همچنین مرغ‌های تراژن تولید کرده‌اند که مقادیر زیادی از محصول تراژن را در تخم‌هایشان بیان می‌کنند. شرکت‌های فن‌آوری زیستی، ویژگی‌های مختلف جانوران انتخاب شده را در نظر می‌گیرند تا بتوانند جانور مناسب برای مهندسی ژنتیک را انتخاب کنند. برای مثال بزها، سریع‌تر از گاوها تولیدمثل می‌کنند و می‌توان پروتئین بیشتری را از شیر بزها نسبت به سایر پستانداران، مانند خرگوش‌ها، جداسازی نمود.



◀ شکل ۲۴-۲۰ بزها به‌عنوان جانوران داروساز. این بز تراژن حامل یک ژن برای یک پروتئین خونی انسان به نام آنتی‌ترومبین است که آن را در شیرش ترشح می‌کند. بیمارانی که به علت یک بیماری ارثی نادر فاقد این پروتئین هستند، از تشکیل لخته‌های خونی در عروق خونی‌شان رنج می‌برند. این پروتئین که به آسانی از شیر بز جدا می‌شود در ایالات متحده و اروپا برای درمان این بیماران به‌کار می‌رود.

شکل ۱۶-۱۵ را ببینید) می‌شود. بیمارانی که در مراحل اولیه CML با ایماتینیب درمان شده‌اند، فروکش کامل و پایدار سرطان را نشان داده‌اند. داروهایی که اینگونه عمل می‌کنند همچنین با موفقیت برای درمان تعداد کمی از سرطان‌های ریه و پستان به‌کار رفته‌اند. این راهکار فقط برای سرطان‌هایی قابل انجام است که اساس مولکولی آنها به‌خوبی شناخته شده باشد.

محصولات دارویی که پروتئینی هستند می‌توانند در مقادیر زیاد به‌وسیله سلول‌ها یا جاندار کامل تولید شوند. درحال حاضر از کشت سلولی به‌طور گسترده‌تری استفاده می‌شود.

تولید پروتئین در کشت‌های سلولی

پیش از این، در این فصل مطالبی را درباره کلون کردن DNA و سیستم‌های بیانی برای تولید مقادیر زیاد از پروتئین‌هایی که در حالت طبیعی به مقدار ناچیزی وجود دارند، اموخید. حتی می‌توان سلول‌های میزبان مورد استفاده در چنین سیستم‌های بیانی را به گونه‌ای طراحی کرد که بتوانند پروتئین حاصله را ترشح نموده و بنابراین مسأله‌ی خالص‌سازی آن با روش‌های مرسوم بیوشیمی را آسان ساخت.

در بین نخستین محصولات دارویی که با این روش ساخته شده‌اند، انسولین انسانی و هورمون رشد (HGH) قرار دارد. نزدیک به دو میلیون نفر از مردم آمریکا که به دیابت مبتلا هستند، برای کنترل بیماری خود به درمان با انسولین وابسته هستند. هورمون رشد انسانی نیز یک درمان نسبی برای کودکانی که با نوعی کوتاه‌قدی ناشی از نبود مقدار کافی هورمون رشد متولد شده‌اند، به‌شمار می‌رود. محصول مهم دارویی دیگری که به‌وسیله مهندسی ژنتیک ساخته شده است، فعال‌کننده پلازمینوژن بافتی (TPA)^۱ است. اگر این پروتئین در زمان کوتاهی بعد از حمله قلبی به بیمار تجویز شود به حل شدن لخته‌های خون کمک کرده و خطر حملات قلبی بعدی را کاهش می‌دهد.

تولید پروتئین به‌وسیله جانوران دارویی^۲

در بعضی موارد، دانشمندان داروشناس به‌جای استفاده از سیستم‌های موجود در محیط آزمایشگاه برای تولید مقادیر بالای محصولات پروتئینی، از جانوران استفاده می‌کنند. دانشمندان

1- Tissue plasminogen activator

2- Pharm animals:

مترجم: یک اصطلاح که در آن از شباهت کلمه pharm به معنی دارو و farm به معنی اهلی استفاده شده است.

پروتئین‌های انسانی که در جانوران تراژن تولید شده‌اند ممکن است از بعضی جهات با پروتئین انسانی که به‌طور طبیعی تولید می‌شود، تفاوت داشته باشند و این به‌علت تغییرات جزئی در پروتئین است. بنابراین چنین پروتئین‌هایی باید به‌دقت مورد آزمایش قرار گیرند تا اطمینان حاصل شود در بیمارانی که آنها را دریافت می‌کنند، واکنش‌های آلرژیک یا سایر عوارض جانبی را ایجاد نمی‌کنند.

شواهد جنایی و پروفایل ژنتیکی

در جرائم خشونت‌آمیز امکان دارد خون یا قطعات کوچکی از بافت در صحنه جنایت یا بر روی لباس‌ها و دیگر وسائل قربانی یا ضارب باقی مانده باشد. اگر مقادیر کافی از خون، منی و یا بافت وجود داشته باشد، کارکنان آزمایشگاه‌های پزشکی قانونی می‌توانند با استفاده از آنتی‌بادی‌هایی که پروتئین‌های خاص سطح سلول را شناسایی می‌کنند، گروه خون یا گروه بافت را تعیین کنند. با این حال چنین آزمایش‌هایی به مقادیر نسبتاً زیادی از نمونه‌های کاملاً تازه نیاز دارد. همچنین به‌خاطر آنکه بسیاری از مردم گروه خونی یا بافتی مشابه دارند این راهکار تنها قادر است بی‌گناهی یک مظنون را ثابت نماید اما نمی‌تواند مدارک قوی برای گناهکار بودن فردی ارائه دهد.

از سویی دیگر، آزمایش DNA می‌تواند با اطمینان زیاد فرد مجرم را شناسایی کند زیرا توالی‌های DNA هر شخص منحصر به فرد می‌باشد (به‌جز دوقلوهای یکسان). نشانگرهای ژنتیکی که درون جمعیت متفاوتند را می‌توان در یک فرد مورد ارزیابی قرار داد تا مجموعه منحصر به فرد این نشانگرهای ژنتیکی یا همان پروفایل ژنتیکی^۱ وی را شناخت. (این اصطلاح یعنی پروفایل ژنتیکی توسط دانشمندان علوم جنایی، به اصطلاح «اثر انگشت DNA»^۲ ترجیح داده می‌شود. زیرا به این وسیله آنها روی ویژگی قابل وراثت این نشانگرها تأکید بیشتری می‌کنند تا اینکه فقط به این واقعیت ساده که آنها روی ژل، الگوی شبیه به اثر انگشت ایجاد می‌کنند، توجه کرده باشند.) FBI در سال ۱۹۸۸ با استفاده از آنالیز RFLP توسط لکه‌گذاری ساترن، برای شناسایی تشابهات و تفاوت‌ها در نمونه‌های DNA، شروع به استفاده از فن‌آوری DNA نمود. این روش نمونه بسیار کوچک‌تری از خون یا بافت نسبت به روش‌های قدیمی‌تر نیاز داشت یعنی حدود ۱۰۰۰ سلول.

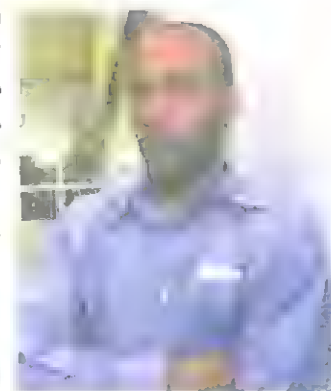
1- Genetic profile
2- DNA fingerprint

امروزه دانشمندان علوم جنایی از یک روش حساس‌تر استفاده می‌کنند که براساس تنوع در طول نشانگرهای ژنتیکی استوار است و تکرارهای متوالی کوتاه (STRs)^۳ نامیده می‌شود. این‌ها واحدهای تکرارشونده‌ای از ۲ تا ۵ باز در مناطق خاصی از ژنوم هستند. تعداد تکرارهایی که در این مناطق وجود دارند از فردی به فرد دیگر بسیار متفاوتند (پلی‌مورفیک). برای مثال، یک نفر ممکن است دارای توالی ACAT باشد که ۳۰ بار در یک جایگاه ژنوم تکرار شده باشد در حالی که فرد دیگری ۱۸ تکرار در این جایگاه داشته باشد. PCR با استفاده از پرایمرهایی که با رنگ‌های فلئورسنت مختلف نشانه‌گذاری شده‌اند برای تکثیر STRهای خاص مورد استفاده قرار می‌گیرد. طول این مناطق و بنابراین تعداد تکرارها را می‌توان با الکتروفورز تعیین کرد. این روش سریع‌تر از آنالیز RFLP انجام می‌شود زیرا در آن نیازی به استفاده از لکه‌گذاری ساترن نیست. PCR اجازه می‌دهد تا بتوان از این روش حتی در صورتی که DNA در شرایط بدی باشد یا در مقادیر بسیار کم وجود داشته باشد استفاده کرد. یک نمونه بافتی که حتی ۲۰ سلول داشته باشد، می‌تواند برای تکثیر PCR کافی باشد.

برای مثال، در یک پرونده قتل از این روش می‌توان برای مقایسه نمونه‌های DNA به‌دست آمده از مظنون، مقتول و مقدار کمی خون که در صحنه جرم پیدا شده است، استفاده کرد. دانشمندان علوم جنایی فقط قطعه انتخاب‌شده کوچکی از DNA که معمولاً ۱۳ نشانگر STR است را آزمایش می‌کند. حتی این مجموعه کوچک از STRها می‌تواند پروفایل ژنتیکی سودمندی به‌دست دهند، زیرا احتمال اینکه دو فرد (که دوقلوهای یکسان نباشند) دقیقاً مجموعه یکسانی از نشانگرهای STR را داشته باشند بسیار کم است. یک سازمان غیر انتفاعی در اقدامی تحت عنوان «پروژه بی‌گناهی»، از آنالیز STR نمونه‌های بایگانی‌شده به‌دست آمده از صحنه جرم برای بازنگری پرونده‌های قدیمی استفاده می‌کند. تا سال ۲۰۱۰، ۲۵۰ فرد بی‌گناه در نتیجه فعالیت‌های قانونی و جنایی این تشکیلات از زندان آزاد شده‌اند (شکل ۲۵-۲۰).

پروفایل‌های ژنتیکی همچنین می‌توانند برای اهداف دیگری سودمند باشند. مقایسه DNA مادر، فرزند و پدر ادعا شده، به‌طور قطع منجر به اثبات مسئله شناخت پدر خواهد شد. گاهی مسئله شناخت پدر از نکات جالب تاریخی به حساب می‌آید: پروفایل ژنتیکی دلایل محکمی ارائه نموده است که ثابت می‌کند توماس جفرسون^۴ یا یکی از بستگان مذکر نزدیک وی، پدر حداقل یکی از

3- Short tandem repeats (STRs)
4- Thomas Jefferson



(a) در سال ۱۹۸۴، ارل واشینگتون به جرم ۱۹۸۲ مورد تجاوز و قتل ربکا ویلیامز دستگیر و محکوم به مرگ شد. حکم او، به دلیل تردیدی که در مورد شواهد وجود داشت، به زندگی در زندان تا سال ۱۹۹۳ تغییر کرد. در سال ۲۰۰۰، تجزیه و تحلیل STR توسط دانشمندان پزشکی قانونی مرتبط با برنامه بی‌گناهی نهایتاً نشان داد که او بی‌گناه است. این تصویر واشینگتون را پس از سپری کردن ۱۷ سال در زندان، کمی قبل از آزادیش در سال ۲۰۰۱ نشان می‌دهد.

Source of sample	STR marker 1	STR marker 2	STR marker 3
Semen on victim	17,19	13,16	12,12
Earl Washington	16,18	14,15	11,12
Kenneth Tinsley	17,19	13,16	12,12

(b) در آنالیز STR، نشانگرهای STR انتخاب شده در نمونه DNA به وسیله PCR تکثیر می‌شوند و محصولات PCR توسط الکتروفورز از یکدیگر جدا می‌شوند. روش کار معوم می‌کند که هر لوکوس STR نمونه، چند تکرار دارد. هر شخص دارای دو آلل برای هر لوکوس STR است که هر کدام تعداد تکرارهای کاملاً مشخصی دارند. این جدول تعداد تکرارهای سه نشانگر STR را در سه نمونه DNA نشان می‌دهد: مایع منی یافت شده در قربانی، از واشینگتون و از مردی دیگر به نام کنت تینسلی که او نیز به دلیل یک جرم غیر مرتبط در زندان به سر می‌برد. این اطلاعات و داده‌های دیگر STR (که نشان داده نشده) واشینگتون را تبرئه و تینسلی را به اعتراف به جرمش مجبور کرد.

◀ **شکل ۲۵ ۲۰ آنالیز STR که برای آزادی یک مرد بی‌گناه از زندان استفاده شد.**

فرزندان خدمتکارش سالی همینگ^۱ بوده است. پروفایل‌های ژنتیکی همچنین می‌توانند قربانی‌های حوادث بزرگ را شناسایی کنند. بزرگ‌ترین تلاشی که در این زمینه صورت گرفته است مربوط به حمله به مرکز تجارت جهانی در سال ۲۰۰۱ می‌باشد که در آن ۱۰۰۰۰ نمونه به‌دست آمده از قربانیان با نمونه‌های DNA حاصل از وسائل شخصی، مانند مسواک که توسط خانواده‌هایشان ارائه شده بود، مقایسه شدند. سرانجام دانشمندان جنایی موفق شدند ۳۰۰۰ قربانی را با این روش‌ها شناسایی کنند.

1- Sally Hemings

با وجود تمام مطالب یاد شده، پروفایل ژنتیکی تا چه حد قابل اعتماد است؟ هر چه تعداد نشانگرهایی که در یک نمونه DNA آزمایش می‌شوند بیشتر باشند، احتمال اینکه آن پروفایل برای یک فرد اختصاصی باشد، بیشتر خواهد بود. در پرونده‌های جنایی که در آنها از آنالیز STR با ۱۳ نشانگر ژنتیکی استفاده می‌شود، احتمال اینکه دو نفر پروفایل DNA یکسان داشته باشند چیزی بین یک در ۱۰ میلیارد و یک در چندین تریلیون است. (برای مقایسه، جمعیت جهان در سال ۲۰۰۹ حدود ۶/۸ میلیارد بود.) احتمال دقیق بستگی به فراوانی آن نشانگرها در جمعیت عمومی دارد. اطلاعات در مورد اینکه نشانگرهای مختلف چقدر در گروه‌های نژادی مختلف شایعند بسیار اهمیت دارد زیرا فراوانی این نشانگرها ممکن است به‌طور قابل توجهی بین گروه‌های نژادی و بین یک گروه نژادی خاص و کل جمعیت متفاوت باشد. با افزایش قابلیت به‌دست آوردن اطلاعات مربوط به این تکرارها، دانشمندان علوم جنایی می‌توانند محاسبات آماری بسیار دقیقی انجام دهند. بنابراین با وجود مشکلاتی که می‌توانند از اطلاعات ناکافی، خطاهای انسانی یا مدارک ناقص ناشی شوند، پروفایل‌های ژنتیکی امروزه مدرکی جالب توجه برای متخصصان قانونی و دانشمندان به‌شمار می‌آیند.

پاکسازی محیطی

امروزه از توانایی قابل توجه جانداران خاصی در تغییر مواد شیمیایی برای پاکسازی محیط استفاده می‌شود. اگر نیازهای رشدی چنین میکروب‌هایی، آنها را برای استفاده مستقیم غیرمناسب سازد، دانشمندان می‌توانند ژن‌های مربوط به قابلیت‌های متابولیک بالارزش آنها را وارد میکروب‌های دیگر کنند و از آنها برای بهبود مشکلات محیطی استفاده نمایند. به‌طور نمونه، بسیاری از باکتری‌ها می‌توانند فلزات سنگین مانند سرب، نیکل و مس را از محیط اطراف خود برداشته و در ترکیباتی مانند سولفات مس یا سولفات سرب که به آسانی قابل بازیافت می‌باشد، وارد کنند. میکروب‌های مهندسی شده ممکن است در استخراج مواد معدنی (خصوصاً هنگامی که معادن کانسنگ به اتمام رسد) و تصفیهٔ پسماندهای بسیار سمی اهمیت پیدا کنند. محققان فن‌آوری زیستی در تلاش هستند تا میکروب‌هایی را طراحی کنند که بتوانند هیدروکربن‌های کلردار و دیگر ترکیبات مضر را تجزیه نمایند. از این میکروب‌ها می‌توان در گیاهانی که با فاضلاب آبیاری می‌شوند یا در کارخانه، قبل از آنکه ترکیبات سمی را در محیط رها کنند، استفاده کرد.

کاربردهای کشاورزی

دانشمندان در حال مطالعه بیشتر روی ژنوم گیاهان و جانورانی هستند که از نظر کشاورزی با اهمیت‌اند. برای چندین سال، آنها از فن آوری DNA برای ارتقای تولیدات کشاورزی استفاده کرده‌اند. تولیدمثل انتخابی احشام (دامپروری) و غلات هر دو به صورت طبیعی توسط رخداد جهش‌ها و نوترکیبی‌های ژنتیکی طی هزاران سال اتفاق افتاده است.

همان‌طوری که قبلاً تشریح کردیم، فن آوری DNA دانشمندان را قادر به تولید جانوران تراریختی می‌کند که فرایند تولیدمثل انتخابی را تسریع می‌کنند. اهداف تولید جانوران تراریخت اغلب مشابه با اهداف تولیدمثل سنتی هستند؛ به‌طور مثال می‌توان به اهدافی مانند ساخت یک گوسفند با پشم مرغوب‌تر، خوکی با چربی کمتر و گاوی که در زمان کم‌تری بالغ می‌شود، اشاره کرد. به‌عنوان نمونه، دانشمندان ممکن است ژن عامل تمایز عضلات بزرگ‌تر (عضلات بخش زیادی از گوشتی که ما می‌خوریم را تشکیل می‌دهد) را از گونه‌ای گاو شناسایی و کلون نموده و آن را به گونه‌های دیگر گاو و حتی گوسفندان انتقال دهند. در هر صورت، مشکلاتی مانند کاهش باروری و افزایش حساسیت به بیماری‌ها در جانوران اهلی که حامل ژن‌های انسانی یا سایر گونه‌ها هستند، شایع است. همچنین سلامت و رفاه جانور مسائل مهمی هستند که هنگام تولید جانوران تراژن باید به آنها توجه کرد.

دانشمندان علم کشاورزی تاکنون تعدادی از گیاهان زراعی با ویژگی‌های مطلوب مثل دیررس بودن و مقاومت در برابر بیماری‌ها و فساد را به‌وجود آورده‌اند. از دیدگاهی خاص معمولاً گیاهان آسان‌تر از جانوران مهندسی می‌شوند. در مورد بسیاری از گونه‌های گیاهی، یک سلول منفرد از بافت گیاه که در محیط کشت رشد یافته، قادر است به یک گیاه بالغ تبدیل شود (شکل ۱۷-۲۰ را ببینید). بنابراین می‌توان دستکاری‌های ژنتیکی را بر روی این سلول منفرد انجام داد و سپس از این سلول برای ایجاد یک جاندار با صفات جدید سود برد.

شایع‌ترین وکتوری که برای عرضه ژن‌های جدید به سلول‌های گیاهی استفاده می‌شود پلازمیدی به‌نام پلازمید Ti^۱ است که از باکتری خاکزی اگر و باکتریوم تومیفاسینس^۱ به‌دست آمده است. این پلازمید قسمتی از خود با نام DNA T را به درون کروموزوم گیاه میزبان، وارد می‌سازد. محققان به‌منظور انتقال ژن، از نمونه‌ای از پلازمید که برخلاف نوع اصلی آن نمی‌تواند بیماری ایجاد کند، استفاده می‌کنند. این پلازمید طوری مهندسی شده است که ژن‌های مورد نظر را در درون DNA T حمل می‌کند. شکل ۲۶-۲۰ یک شیوه استفاده از پلازمید Ti برای تولید گیاهان تراژن را نشان می‌دهد.

مهندسی ژنتیک به‌سرعت جایگزین روش‌های سنتی اصلاح گیاهان به‌خصوص برای صفات مطلوبی مانند مقاومت در برابر علف‌کش‌ها یا آفات که به‌وسیله یک یا چند ژن محدود صورت می‌پذیرد، خواهد شد. به‌عنوان مثال، امروزه گیاهان با ژن‌های باکتریایی مهندسی شده‌اند که در برابر علف‌کش‌ها مقاوم بوده و رشد می‌کنند، درحالی‌که علف‌ها از بین خواهند رفت. مشابه آن، گیاهان زراعی طوری مهندسی ژنتیک شده‌اند که در برابر میکروب‌های مخرب و حشرات، مقاوم شده و لذا نیاز به حشره‌کش‌های شیمیایی را کاهش داده‌اند. در هندوستان، ورود ژن مقاومت به نمک که از گیاه مانگروی ساحلی به‌دست آمده بود، به درون ژنوم چندین نوع برنج، منجر به ایجاد گیاهان برنجی شد که می‌توانند در آبی با شوری ۳ برابر بیشتر نسبت به آب دریا رشد کنند. سازمان تحقیقاتی که این مهندسی ژنتیک را انجام داد تخمین می‌زند که $\frac{1}{3}$ تمام زمین‌های آبیاری‌شده، شوری بالایی دارند و این به‌علت آبیاری بیش از حد و استفاده شدید از کودهای شیمیایی است که یک تهدید جدی در مقوله تأمین غذا است. بنابراین تولید گیاهان زراعی مقاوم به شوری در تمام جهان بسیار با ارزش خواهد بود.

مسائل اخلاقی و ایمنی که با استفاده از فن آوری DNA بروز می‌یابند

نگرانی‌های آغازینی که درباره خطرات بالقوه همراه با ظهور فن آوری DNA نوترکیب به‌وجود آمد، بر روی احتمال خلق عوامل بیماری‌زای جدید و خطرناک متمرکز می‌شد. به‌عنوان مثال اگر ژن‌های سلول سرطانی به ویروس‌ها یا باکتری‌ها منتقل شود چه اتفاقی می‌افتد؟ دانشمندان برای حفاظت از ظهور چنین میکروب‌های خطرناکی، مجموعه دستورالعمل‌هایی را تدوین نموده‌اند که در ایالات متحده آمریکا و بعضی کشورهای دیگر جزء مقررات رسمی پذیرفته شده است. یک نمونه از این تدابیر امنیتی، مواردی از دستورالعمل‌های صریح و قاطع آزمایشگاهی است که برای محافظت محققین از آلوده شدن به میکروب‌های مهندسی شده و جلوگیری از خروج تصادفی آنها از آزمایشگاه تدوین شده است. در ضمن، سویه‌های میکروبی کوچکی که قرار است در آزمایشگاه‌های DNA نوترکیب استفاده شوند به‌صورت ژنتیکی ناتوان شده‌اند تا اطمینان حاصل شود که در بیرون آزمایشگاه قادر به حیات نیستند. در نهایت، روش‌های آزمایشگاهی که خطر قطعی به همراه دارند، منسوخ گردیده است.

1- *Agrobacterium tumefaciens*

تمقیق

شکل ۲۶ ۲۰ پژوهش

تولید گیاهان تراژن با استفاده از پلازمید Ti

کاربرد: با استفاده از پلازمید Ti به عنوان یک وکتور می توان ژن های صفات مفید مانند مقاومت به آفات، دیررس کردن محصولات، مقاومت به علف کش و افزایش ارزش غذایی را از یک وارپته یا گونه گیاهی به گونه دیگر انتقال داد.

روش:

(۱) پلازمید Ti از باکتری *اگروباکتریوم تومیفاسینس* استخراج می شود. قطعه ای از پلازمید که به درون ژنوم میزبان درج می شود را T DNA می نامند.

Agrobacterium tumefaciens

Ti plasmid

(۲) ژن خارجی مورد نظر، با استفاده از روش هایی که در شکل ۴-۲۰ نشان داده شده اند، به وسط T DNA وارد و الحاق می شود.

Recombinant Ti plasmid

(۳) پلازمیدهای نو ترکیب به وسیله الکتروپوریشن (مفقدار شدن الکتریکی) به درون سلول های گیاه کشت شده فرستاده می شود، یا اینکه ابتدا به باکتری *اگروباکتریوم* وارد شده و سپس به صورت یک سوسپانسیون مایع بر روی گیاهان حساس به باکتری پاشیده شده و آنها را آلوده می کنند. هنگامی که پلازمید به وسیله سلول گیاه برداشته می شود، T DNA به درون کروموزوم سلول درج می شود.



نتایج: سلول های تغییر یافته که ژن مورد نظر را حمل می کنند می توانند گیاه جدیدی تولید کنند که به وسیله ژن انتقالی می تواند ویژگی جدیدی را به نمایش بگذارد.

Plant with new trait



امروزه اغلب نگرانی های عمومی درباره خطرات احتمالی این فن آوری، بر روی جانداران تغییر یافته ژنتیکی (GM)^۱ که به عنوان غذا استفاده می شوند و نه حول محور میکروب های نو ترکیب، متمرکز شده است. به بیان ساده تر، جاندار تغییر ژنتیکی یافته جاندار است که یک یا چندین ژن از گونه خود یا گونه های دیگر را با روش های مصنوعی کسب کرده است. به طور مثال می توان به ماهی آزادی اشاره کرد که با وارد ساختن یک ژن هورمون رشد بسیار فعال، به طور ژنتیکی تغییر یافته است. به هر جهت، بیشتر جانداران تغییر ژنتیکی یافته که در تهیه منابع غذایی ما سهمیم هستند، جانوران نمی باشند بلکه از گیاهان زراعی هستند.

گیاهان زراعی تغییر ژنتیکی یافته به طور گسترده ای در ایالات متحده، آرژانتین و برزیل وجود دارند به طوری که این سه کشور با هم ۸۰٪ زمین های زراعی اختصاص داده شده به این محصولات را دارا هستند. در ایالات متحده بیشتر ذرت، سویا و کتانولا به صورت ژنتیکی تغییر یافته اند و احتیاجی نیست که این محصولات را به شکل ویژه نشانه گذاری کنند. با این حال این محصولات غذایی در اروپا مورد اختلاف نظر هستند به طوری که انقلاب محصولات تغییر ژنتیکی یافته با مخالفت زیادی روبه رو شده است. بسیاری از اروپاییان نگران سلامت غذاهای تغییر یافته ژنتیکی و عواقب احتمالی رشد این گیاهان روی محیط زیست هستند. در اوایل سال ۲۰۰۰، مذاکره کنندگان ۱۳۰ کشور مختلف از جمله ایالات متحده بر یک دستورالعمل ایمنی زیستی توافق کردند که طی آن صادر کنندگان ملزم می شوند وجود جانداران تغییر یافته ژنتیکی در محموله غذایی را ذکر کرده و به کشورهای وارد کننده این اجازه را می دهد تا در مورد وجود خطرات محیطی و سلامت افراد تصمیم بگیرند. از آن پس، کشورهای اروپایی گاهاً محصولات زراعی ایالات متحده و سایر کشورها را رد کرده اند که به نوعی نزاع اقتصادی منجر شده است. با وجود اینکه تعداد کمی از محصولات زراعی تغییر ژنتیکی یافته روی خاک اروپا رشد کرده اند، این محصولات بازار خوبی در اروپا کسب نکرده اند و آینده این محصولات در اروپا مشخص نیست.

حامیان راهکارهای مراقبتی در مقابل محصولات تغییر ژنتیکی یافته، بیم آن را دارند که شاید گیاهان تراژن ژن های جدید خود را به خویشاوندان نزدیک در محیط طبیعی اطراف منتقل کنند. به عنوان مثال می دانیم که چمن و گیاهان زراعی به طور معمول از طریق انتقال دانه گرده با خویشاوندان طبیعی خود تبادل ژنتیکی دارند. اگر گیاهان زراعی حامل ژن های مقاومت به علف کش،

تغییر می‌کنند و اینکه ژن‌ها و کل ژنوم چگونه تکامل پیدا کرده است. (این‌ها موضوعات فصل ۲۱ هستند.) همزمان افزایش سرعت و کاهش هزینه تعیین توالی ژنوم افراد، سؤالات اخلاقی مهمی را برانگیخته است. چه کسی حق آزمایش ژن‌های دیگران را دارد؟ چگونه باید از این اطلاعات استفاده شود؟ آیا ژنوم شخص بایستی به‌عنوان یک فاکتور در تأیید صلاحیت او برای شغل یا امکان بیمه او در نظر گرفته شود؟ نکات اخلاقی موجود به همراه نگرانی‌هایی در مورد خطرات بالقوه محیطی و انسانی، به احتمال زیاد بعضی از کاربردهای فن‌آوری زیستی را کند خواهد ساخت. اغلب در این موارد چنین نظارتی خطر سرکوب تحقیقات پایه و مزایای بالقوه آن را افزایش می‌دهد. در هر صورت توان فن‌آوری DNA و مهندسی ژنتیک (توانایی ما برای تغییر سریع و اساسی صفات در گونه‌هایی که طی هزاران سال تکامل یافته‌اند) می‌طلبد که با آرامش و احتیاط بیشتری به پیش رویم.

پرسش‌های مبحث ۲۰-۳

۱. مزیت استفاده از سلول‌های بنیادی برای ژن‌درمانی چیست؟
 ۲. حداقل سه ویژگی مختلف که توسط گیاهان زراعی از طریق مهندسی ژنتیک کسب می‌شود را نام ببرید.
 ۳. **چه می‌شد اگر؟** فرض کنید به‌عنوان یک پزشک بیماری دارید که علائم مطرح‌کننده عفونت هپاتیت A دارد. علائم می‌آیند و می‌روند ولی شما نتوانسته‌اید پروتئین ویروس را در خون شناسایی کنید. با توجه به اینکه هپاتیت A یک ویروس RNA دار است چه تست‌های آزمایشگاهی برای تأیید تشخیص خود انجام می‌دهید؟ توضیح دهید نتایج چه مفهومی خواهند داشت؟
- برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

1- Super Weeds

بیماری‌ها و آفات، انواع طبیعی را از طریق گرده بارور کنند، نتیجه آن ظهور علف‌های آبره‌ز^۱ شده که کنترل آنها بسیار مشکل است. خطر احتمالی دیگر که در مطالعات آزمایشگاهی به آن اشاره شد، این است که یک تراژن که رمزکننده پروتئین آفت‌کش در گیاه است ممکن است سبب تولید گرده سمی برای پروانه‌ها شود. با این حال دانشمندان مشغول در خدمات تحقیقات کشاورزی، از یک مطالعه دوساله چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که غیرممکن است پروانه‌ها با مقادیر سمی از گرده مواجه شوند.

همانند خطراتی که از محصولات غذایی تغییر ژنتیکی یافته برای سلامت انسان در نظر گرفته می‌شود، بعضی از مردم از این موضوع که مصرف محصولات پروتئینی تراژن نیز ممکن است به واکنش‌های حساسیتی منجر شود، هراس دارند. اگرچه شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این موضوع قابل وقوع است، هواداران این محصولات اظهار می‌دارند که می‌توان توانایی این پروتئین‌ها در ایجاد واکنش‌های حساسیتی را ارزیابی کرد و تولید آنهایی که واکنش‌های آلرژیک ایجاد می‌کنند را متوقف نمود.

امروزه دولت‌ها و سازمان‌های نظارتی با مسأله بهبود بهره‌وری از فن‌آوری زیستی در کشاورزی، صنعت و پزشکی به گونه‌ای که سلامت روش‌ها و محصولات جدید نیز تضمین شده باشد، دست به گریبان هستند. در ایالات متحده آمریکا یافتن خطرات بالقوه فن‌آوری زیستی توسط ارگان‌های نظارتی شامل سازمان جهانی دارو و غذا، سازمان حفاظت محیط زیست، مؤسسه جهانی سلامت و بخش کشاورزی ارزیابی می‌شود. این سازمان‌ها تحت فشارهای زیادی از جانب گروه‌های مصرف‌کننده قرار دارند. از سویی دیگر، سازمان‌های یاد شده و جامعه عمومی باید موارد اخلاقی فن‌آوری زیستی را مورد توجه قرار دهند.

پیشرفت‌های فن‌آوری زیستی به ما امکان داده است تا توالی ژنومی کامل انسان‌ها و بسیاری گونه‌های دیگر را بیابیم و بنابراین یک گنجینه اطلاعاتی بزرگ درباره ژن‌ها داشته باشیم. اکنون ما می‌توانیم بهر سیم چگونه ژن‌های خاص از یک گونه به گونه دیگر

20 مرور فصل

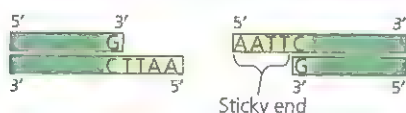
خلاصه مفاهیم کلیدی

۱-۲۰ کلون کردن DNA تولید چندین نسخه از یک ژن یا

قطعه‌ای از DNA را میسر می‌سازد

کلون کردن DNA و دیگر تکنیک‌هایی که مجموعاً فن‌آوری DNA نامیده می‌شوند می‌تواند برای دستکاری و بررسی DNA و نیز تولید محصولات و جانداران مفید جدید به کار برده شود.

○ آنزیم‌های محدودکننده باکتریایی، مولکول‌های DNA را در توالی‌های نوکلئوتیدی اختصاصی کوچکی برش داده و مجموعه‌ای از قطعات DNA دورشته‌ای با انتهای چسبنده ایجاد می‌کنند.



○ بیان یک ژن را می‌توان با استفاده از کاوشگرهای نشان‌دار که به دنبال mRNAهای خاص می‌گردند، چه بر روی ژل (لکه‌گذاری نورترون)، و چه داخل یک جاندار کامل (دورگه‌سازی درجا) پیگیری نمود. همچنین RNA را می‌توان به cDNA توسط رونوشت‌بردار معکوس رونویسی کرد و cDNA را با پرایمرگرهای خاص تکثیر نمود (RT-PCR). ریزآرایه به محققان امکان می‌دهد تا بیان چندین ژن را در یک زمان در بافت‌های مختلف، زمان‌های مختلف و تحت شرایط متفاوت مقایسه کنند.

○ برای ژنی که عملکرد آن شناخته نشده است، غیرفعال‌سازی آزمایشی آن و مشاهده اثرات فنوتیپی حاصل، راهکارهایی برای یافتن فعالیت آن در اختیار می‌گذارد. در انسان‌ها، مطالعات ارتباطی در سطح ژنوم از چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) به عنوان نشانگر، برای ال‌های مرتبط با بیماری‌های خاص استفاده می‌کند.

؟ **جفت بازهای مکمل، اساس بسیاری از روش‌هایی است که برای آنالیز بیان ژن به کار می‌روند. توضیح دهید.**

۳-۲ کلون کردن موجودات زنده ممکن است منجر به تولید سلول‌های بنیادی برای تحقیقات و کاربردهای دیگر شود

○ مطالعاتی که تعادل ژنومیک (اینکه همه سلول‌های هر موجود دارای ژنوم یکسان هستند) را نشان می‌دهند، اولین نمونه‌های کلون کردن موجودات را ارائه دادند.

○ سلول‌های تمایز یافته از گیاهان بالغ اغلب قادرند که یک گیاه جدید کامل ایجاد کنند.

○ پیوند هسته یک سلول جانوری تمایز یافته به یک تخمک بدون هسته می‌تواند باعث ایجاد یک جانور جدید شود.

○ سلول‌های بنیادی جنینی با سلول‌های بنیادی بالغ که از جنین‌های حیوانی یا بافت‌های بالغ جدا شده‌اند می‌توانند تکثیر شوند و در آزمایشگاه یا در بدن موجود زنده تمایز یابند و برای کاربردهای پزشکی مورد استفاده قرار گیرند. سلول‌های ES، چند توان هستند اما به دست آوردنشان مشکل است. سلول‌های بنیادی چند توان (iPS) و سلول‌های ES نسبت به استعدادشان برای تمایز یافتن مشابهند. این سلول‌ها می‌توانند از سلول‌های تمایز یافته دوباره برنامه‌ریزی شده تولید شوند.

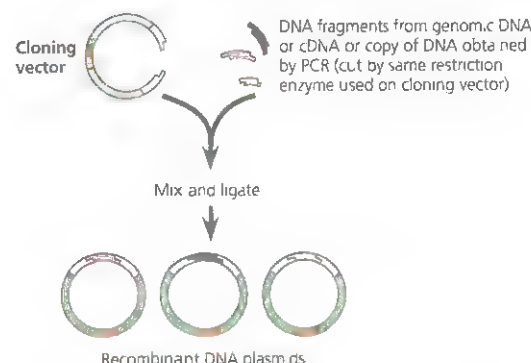
؟ **با تمرکز بر چگونه برنامه‌ریزی دوباره سلول‌ها و استفاده از موش‌ها به عنوان مثال و نمونه؛ توضیح دهید که یک ممق چگونه کلون کردن جاندار، تولید سلول‌های ES و تولید سلول‌های iPS را انجام می‌دهد. (موش‌ها در انسان و موش اساساً مشابهند).**

۴-۲ کاربردهای عملی فن آوری DNA به شیوه‌های بسیاری زندگی ما را متأثر می‌سازد

○ فن آوری DNA شامل استفاده از آنالیز نشانگرهای ژنتیکی مثل SNPها، به طور روزافزونی برای تشخیص بیماری‌های ژنتیکی و سایر بیماری‌ها و همچنین برای درمان بهتر بیماری‌های ژنتیکی و حتی درمان همیشگی آنها استفاده می‌شود. تولید مقادیر بالای هورمون‌های پروتئینی و دیگر پروتئین‌های دارای استفاده‌های درمانی و همچنین واکسن‌های

○ انتهای چسبیده در قطعات DNA حاصل از یک مولکول با انتهای چسبیده مکمل در مولکول‌های DNA دیگر، جفت‌باز تشکیل می‌دهند. آنزیم DNA لیگاز این قطعات جفت‌شده را متصل کرده و مولکول‌های DNA نو ترکیب ایجاد می‌شود.

○ کلون کردن یک ژن یوکاریوتی در پلازمید باکتریایی:



وکتورهای کلون کردن شامل پلازمیدها و کروموزوم‌های مصنوعی باکتریایی (BACs) هستند. پلازمیدهای نو ترکیب به سلول میزبان برگردانده می‌شود که هر کدام برای تبدیل شدن به یک مجموعه سلولی (کلون) تقسیم می‌شوند. مجموعه کلون‌ها به عنوان یا کتابخانه ژنومیک DNA مکمل (cDNA) ذخیره و نگهداری می‌شوند. این کتابخانه‌ها را می‌توان، با روش دورگه‌سازی اسید نوکلئیک با استفاده از یک کاوشگر اسید نوکلئیکی، برای یافتن ژن مورد نظر، غربالگری کرد.

○ چندین مشکل تکنیکی از بیان ژن‌های کلون شده یوکاریوتی در باکتری جلوگیری می‌کند. استفاده از سلول‌های یوکاریوتی به عنوان میزبان به رفع این مشکل کمک می‌کند.

○ **واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR)** با استفاده از پرایمرهایی که توالی دلخواه را تشخیص می‌دهد و آنزیم DNA پلی‌مراز مقاوم به حرارت، می‌تواند نسخه‌های زیادی از قطعه اختصاصی هدف در DNA را تولید نماید.

؟ **توضیح دهید که چگونه فرایند کلون کردن ژن باعث تولید کلون‌های سلولی حاوی پلازمید نو ترکیب می‌شود.**

۲-۲ فن آوری DNA به ما اجازه می‌دهد تا توالی، بیان و عملکرد یک ژن خاص را مطالعه کنیم

○ قطعات DNA با اندازه‌های مختلف با استفاده از الکتروفورز در ژل از یکدیگر جدا می‌شوند. قطعات اختصاصی با بهره‌گیری از روش لکه‌گذاری ساترن که در آن از کاوشگرهای نشان‌داری استفاده می‌شود که با DNA ثابت شده بر روی ژل، دورگه می‌شوند، شناسایی می‌گردند. از چندشکلی طولی قطعات برش یافته (RFLPs) نیز برای غربالگری برخی از ال‌های بیماری‌زا، مثل ال کم‌خونی سلول داسی شکل استفاده می‌شود.

○ قطعات نسبتاً کوچک DNA را می‌توان با استفاده از روش اختتام زنجیره با دی‌دئوکسی که توسط ماشین‌های خودکار توالی‌یابی انجام می‌پذیرد، تعیین توالی نمود.

بی خطرتر با فن آوری DNA امکان پذیر است. بعضی از پروتئین های درمانی در جانوران و گیاهان دارویی تولید شده اند.

○ آنالیز نشانگرهای ژنتیکی مانند تکرارهای متوالی کوتاه (STRs) از DNA ای که از بافت یا مایعات بدن یافت شده در صحنه جرم جدا شده اند، مدارک قطعی به نفع گناهکار یا بی گناه بودن یک مظنون ارائه می کند. چنین بررسی هایی همچنین برای شناسایی والد واقعی و شناسایی بقایای قربانیان حوادث اخیر مفید است.

○ جانداران مهندسی شده از نظر ژنتیکی می توانند به منظور استخراج مواد معدنی از محیط یا تجزیه انواع زباله های بالقوه سمی استفاده شوند.

○ هدف از ایجاد جانوران و گیاهان تراژن بهبود تولیدات کشاورزی و کیفیت غذایی است.

○ همواره باید مزیت های بالای مهندسی ژنتیک را با خطرات بالقوه خلق محصولات یا راه اندازی روش هایی که برای انسان و محیط مضر است، ارزیابی نمود.

چه عواملی برای اینکه آیا یک بیماری ژنتیکی مفروض نامزد خوبی برای یک ژن درمانی موفق هست یا نه، مؤثر است؟

خود را بیازمایید

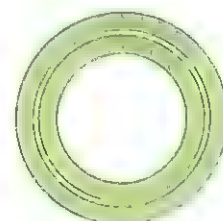
با مراجعه به سایت www.masteringbiology.com

به سؤالات چند گزینه ای ۸ تا ۱ پاسخ دهید.

۹- **رسم کنید** فرض کنید در حال ساخت کتابخانه ژنومی برای مورچه خوار هستید و از پلازمید باکتریایی به عنوان وکتور استفاده می کنید. شکل سبز رنگی که در پایین نمایش داده شده پلازمید را نشان می دهد که حاوی جایگاه برش آنزیمی است که در شکل ۳-۲۰ استفاده شده است. بالای پلازمید منطقه ای از DNA خطی مورچه خوار قرار دارد. مراحل کلون کردن خود را رسم کنید و نشان دهید که برای این دو مولکول در هر مرحله چه اتفاقی می افتد. برای DNA مورچه خوار و بازهای آن از یک رنگ و برای پلازمید از رنگ دیگر استفاده کنید. هر مرحله را نام گذاری کنید.

5' TCCATGAATTCCTAAAGCGCTTATGAATTCACGGC 3'
3' AGGTAAGTAAAGATTCGCGAATCTTAAGTGCCG 5'

Aardvark DNA



Plasmid

۱۰- **چه می شود اگر؟** فرض کنید می خواهید کریستالین های انسانی (همان پروتئینی که در عدسی چشم قرار دارد) را مطالعه کنید. برای به دست آوردن مقادیر کافی کریستالین تصمیم می گیرید تا ژن آن را کلون کنید. آیا یک کتابخانه ژنومی یا یک کتابخانه DNA مکرر می سازید؟ از چه موادی به عنوان منبع DNA یا RNA استفاده می کنید؟

۱۱- ارتباط تکاملی

اگر استفاده از فن آوری بر پایه DNA فراگیر شود چگونه ممکن است در مسیری که تکامل پیش می رود، در مقایسه با مکانیسم های تکامل طبیعی که از چهار میلیارد سال پیش وجود داشته، تغییرات قابل توجهی ایجاد کند؟

۱۲- تحقیق علمی

اگر بخواهید ژن رمزکننده پروتئین انتقال دهنده عصبی در سلول های مغز انسان را مطالعه کنید و توالی آمینواسیدی پروتئین آن را بدانید، توضیح دهید چگونه ممکن است: الف) ژن های بیان شده در نوع خاصی از سلول های مغزی را تعیین کنید؟ ب) ژن تولیدکننده انتقال دهنده عصبی را مشخص سازید؟ ج) نسخه های زیادی را برای مطالعه تولید کنید؟ د) مقادیر مناسبی از پروتئین یاد شده را با هدف ارزیابی به عنوان یک درمان مفید تولید نمایید؟

۱۳- علم، فناوری و جامعه

آیا در حین ارزیابی و شناسایی ژن های مضر، خطر تبعیض بر این اساس وجود دارد؟ چه اقدامات امنیتی برای پیشگیری از این سوء استفاده ها پیشنهاد می کنید؟

۱۴- تخصیص بودجه به تحقیقات سلول های بنیادی جنینی از طرف دولت یک امر سیاسی مجادله آمیز بوده است، چرا این تحقیقات بسیار پر سر و صدا است؟ مباحثی که موافق و مخالف تحقیقات سلول های بنیادی جنینی هستند را به صورت خلاصه بیان کنید و جهت گیری خود را در این مورد توضیح دهید.

۱۵- (در راه موضوع مطرح شده در زیر توضیح دهید)

اساس ژنتیکی حیات. در یک متن کوتاه (۱۰۰ تا ۱۵۰ کلمه) توضیح دهید که چگونه اساس ژنتیکی حیات نقش مهمی در فن آوری زیستی بازی می کند.



◀ شکل ۱-۲۱ چه اطلاعات ژنومی، یک شامپانزه را از یک انسان متمایز می‌سازد؟

مفاهیم کلیدی

- ۱-۲۱ راه کارهای جدید، به توالی‌یابی ژنوم سرعت بخشیده‌اند
- ۲-۲۱ دانشمندان از بیوانفورماتیک برای آنالیز ژنوم‌ها و عملکرد آنها استفاده می‌کنند
- ۳-۲۱ ژنوم‌ها از نظر اندازه، تعداد ژن‌ها و تراکم ژن‌ها با یکدیگر متفاوتند
- ۴-۲۱ یوکاریوت‌های پرسلولی، DNA غیررمزگذار و خانواده‌های چندژنی زیادی دارند
- ۵-۲۱ مضاعف‌شدگی، بازآرایی و جهش DNA به تکامل ژنوم کمک می‌کنند
- ۶-۲۱ مقایسه توالی‌های ژنومی، سرنخ‌هایی از تکامل و تکوین به دست می‌دهد

نگاه کلی

خواندن برگ‌های درخت زندگی

شامپانزه، نزدیک‌ترین خویشاوند ما در درخت تکاملی حیات است. پسر بچه شکل ۱-۲۱ و شامپانزه‌اش در حال مطالعه برگ‌های مشابهی هستند؛ اما فقط یکی از آنها قادر به صحبت درباره آن است. این اختلاف مابین این دو پرمیات (نخستی) که این‌قدر تاریخچه تکاملی مشابه و مشترکی دارند چه ارزشی دارد؟ با ظهور شیوه‌های جدید برای توالی‌یابی سریع ژنوم، ما اکنون می‌توانیم پایه ژنتیکی سؤال‌هایی مثل این را بیابیم.

ژنوم شامپانزه در سال ۲۰۰۵ توالی‌یابی شد، یعنی ۲ سال بعد از توالی‌یابی کامل ژنوم انسان. حال که می‌توانیم ژنوم خود را باز به باز، با ژنوم شامپانزه مقایسه کنیم، می‌توانیم به این مسأله کلی‌تر بپردازیم که چه تفاوت‌هایی در اطلاعات ژنتیکی، مسئول صفات متفاوت این دو گونه پرمیات هستند.

علاوه بر تعیین توالی ژنوم انسان و شامپانزه، محققان توالی کامل ژنوم *E. coli* و تعداد زیادی از پروکاریوت‌های دیگر، به‌علاوه تعداد زیادی از یوکاریوت‌ها، از جمله ساکارومایسز سرویزیه^۱ (مخمر نان)، سینورابدیتیس الگانس^۲ (یک کرم لوله‌ای)، دروزوفیلا ملانوگاستر^۳ (مگس سرکه)، موس موسکولوس^۴ (موش خانگی) و ماکاکا مولاتا^۵ (میمون رزوس) را به‌دست آورده‌اند. در سال ۲۰۱۰، از یک توالی پیش‌نویس برای ژنوم هومو نئاندرتالنیسیس^۶، یک گونه منقرض‌شده بسیار نزدیک به انسان امروزی، خبر داده شد. این توالی‌های ژنومی کامل یا ناتمام، نه‌تنها در جای خود بسیار جالبند بلکه سرنخ‌های مهمی درباره تکامل و سایر فرایندهای زیستی به‌دست می‌دهند. بسط و توسعه مقایسه ژنوم انسان با شامپانزه در مقایسه با ژنوم سایر نخستی‌ها و حیوانات نزدیک‌تر می‌بایستی پرده از مجموعه ژن‌هایی بردارد که ویژگی‌هایی معرف گروه را کنترل می‌کنند. فراتر از این موضوع، مقایسه ژنوم باکتری‌ها، ارکی‌باکتری‌ها، قارچ‌ها، آغازیان و گیاهان درک ما را درباره تاریخچه تکاملی طولانی ژن‌های اجدادی مشترک و محصولات این ژن‌ها روشن می‌کند.

به‌وسیله توالی‌یابی کامل ژنوم بسیاری از گونه‌ها، محققان می‌توانند مجموعه کامل ژن‌ها و برهمکنش آنها را مطالعه کنند، راه‌کاری که ژنومیک^۷ نامیده می‌شود. فرایندهای توالی‌یابی که این

1- *Saccharomyces cerevisiae*

2- *Caenorhabditis elegans*

3- *Drosophila melanogaster*

4- *Mus musculus*

5- *Macaca mulatta*

6- (*Homo neanderthalensis*)

7- Genomics

کروموزوم آنها و الگوهای باندینگ آن کروموزومها را مشخص کرده بود (شکل ۳-۱۳ را ببینید). همچنین بعضی از ژن‌ها از قبل، روی یک منطقه خاص از یک کروموزوم، با روش دورگه‌سازی فلوئورسنس درجا^۱ (FLSH) مکان‌یابی شده بودند. در این روش، به کاوشگرهای نشان‌دار با ماده فلوئورسنت اجازه داده می‌شود تا با تمام کروموزوم‌های تثبیت‌شده پیوند برقرار کنند (شکل ۱-۱۵ را ببینید). نقشه‌های سیتوژنتیک که با استفاده از این نوع اطلاعات به‌دست آمده بود، نقطه شروعی برای نقشه‌برداری‌های دقیق‌تر پدید آورد.

با داشتن این نقشه‌های سیتوژنتیک، اولین قدم برای توالی‌یابی ژنوم انسان، ایجاد یک نقشه پیوستگی (یک نوع نقشه ژنتیکی؛ فصل ۱۵ را ببینید) از چندین هزار نشانگر ژنتیکی موجود در کروموزوم‌ها بود (شکل ۲-۲۱، مرحله ۱). ترتیب نشانگرها و فاصله نسبی بین آنها در چنین نقشه‌ای، برپایه فراوانی‌های نو ترکیبی می‌باشد. نشانگرها می‌توانند ژن‌ها یا هر توالی قابل شناسایی دیگر، مانند RFLP یا توالی‌های تکرارشونده کوتاه (STRها) که در فصل ۲۰ به آنها اشاره شد باشند. تا سال ۱۹۹۲، محققان یک نقشه پیوستگی از ژنوم انسان را با حدود ۵۰۰۰ نشانگر تهیه کرده بودند. چنین نقشه‌ای به آنها اجازه داد تا نشانگرهای دیگر، از جمله ژن‌ها را با استفاده از پیوستگی ژنتیکی آنها با نشانگرهای شناخته‌شده، مکان‌یابی کنند. این نقشه همچنین به‌عنوان چارچوبی برای ایجاد نقشه‌های دقیق‌تر از مناطق خاص ژنوم ارزشمند بود. اما، از فصل ۱۵ به یاد آورید که فواصل مطلق بین ژن‌ها با استفاده از این روش قابل شناسایی نیست.

مرحله بعدی، تهیه نقشه فیزیکی از ژنوم انسان بود. در یک نقشه فیزیکی، فاصله بین نشانگرها به‌وسیله اندازه‌های فیزیکی که معمولاً تعداد جفت‌باز در طول DNA هستند، بیان می‌شود. برای نقشه‌برداری تمام ژنوم، DNA هر کروموزوم به تعدادی قطعات برشی، بریده می‌شود و سپس ترتیب اصلی این قطعات در DNA کروموزومی تعیین می‌شود. نکته کلیدی این است که قطعاتی تولید شوند که هم‌پوشانی داشته باشند. سپس با استفاده از کاوشگرها یا توالی‌یابی نوکلئوتیدی اتوماتیک انتهایها می‌توان این هم‌پوشانی‌ها را پیدا کرد (شکل ۲-۲۱، مرحله ۲). با این روش، قطعات در یک الگوی ترتیبی قرار می‌گیرند که متناظر با ترتیب آنها در یک کروموزوم است.

روش را تغذیه می‌کنند، حجم بسیار زیادی از اطلاعات را تاکنون تولید کرده‌اند و به تولید کردن آنها ادامه می‌دهند. نیاز به پردازش این سیل افزایش‌دهنده اطلاعات، رشته جدیدی به‌نام بیوانفورماتیک^۱ را به‌وجود آورده است، رشته‌ای که از روش‌های کامپیوتری برای نگهداری و آنالیز داده‌های زیستی استفاده می‌کند.

ما این فصل را با معرفی دو راه‌کار برای توالی‌یابی ژنوم و بعضی از پیشرفت‌ها و کاربردهای بیوانفورماتیک شروع می‌کنیم. سپس مسائلی را که از ژنوم‌های توالی‌یابی‌شده آموخته‌ایم، به‌طور خلاصه بیان خواهیم کرد. در قسمت بعدی، ترکیب ژنوم انسانی را به‌عنوان نمونه‌ای از یک یوکاریوت پرسرلولی پیچیده توضیح خواهیم داد. در آخر، نظریه‌های موجود درباره چگونگی تکامل ژنوم و تأثیر تکامل مکانیسم‌های تکوینی در شکل‌گیری تنوع عظیم حیات موجود در زمین را بررسی خواهیم کرد.

۲۱-۱ راه‌کارهای جدید، به توالی‌یابی ژنوم سرعت بخشیده‌اند

توالی‌یابی ژنوم انسان، رسماً به‌عنوان پروژه ژنوم انسان^۲ در سال ۱۹۹۰ شروع شد. این پروژه، که شامل ۲۰ مرکز توالی‌یابی بزرگ در شش کشور، به‌علاوه تعدادی آزمایشگاه‌های دیگر که روی پروژه‌های کوچک‌تر کار می‌کردند بود، با همکاری دانشمندان دانشگاه‌ها و مراکز تحقیقاتی به‌صورت بین‌المللی و با بودجه عمومی سازماندهی شد. بعد از اینکه توالی‌یابی ژنوم انسان در سال ۲۰۰۳ پایان یافت، توالی هر کروموزوم به‌دقت آنالیز شد و در یک مجموعه به چاپ رسید. آخرین قسمت این مجموعه کروموزوم ۱ را پوشش می‌داد و در سال ۲۰۰۶ منتشر شد. بعد از اتمام این مرحله، محققان توالی‌یابی را «واقعاً کامل» اعلام کردند. برای رسیدن به این اهداف، پروژه سه مرحله اساسی را پیمود که نماهای بسیار دقیق‌تری از ژنوم انسان را در اختیار ما قرار دادند: نقشه‌برداری پیوستگی^۳، نقشه‌برداری فیزیکی^۴ و توالی‌یابی DNA^۵.

راه‌کار سه‌مرحله‌ای برای توالی‌یابی ژنوم

حتی قبل از اینکه پروژه ژنوم انسان شروع شود، تحقیقات قبلی یک نقشه کلی از ساختار ژنوم بسیاری از موجودات به‌دست داده بودند. برای مثال، تهیه کاریوتیپ از بسیاری از گونه‌ها، تعداد

- 1- Bioinformatics
- 2- Human Genome Project
- 3- Linkage mapping
- 4- Physical mapping
- 5- DNA sequencing

هدف نهایی در نقشه‌برداری ژنوم، تعیین توالی نوکلئوتیدی کامل هر کروموزوم است (شکل ۲-۲۱، مرحله ۳). برای ژنوم انسان این کار به وسیله ماشین‌های توالی‌یابی و با روش اختتام زنجیره دی‌دئوکسی که در شکل ۱۲-۲۰ شرح داده شده است، انجام شد. حتی با وجود اتوماسیون، توالی‌یابی همه ۳/۲ میلیارد جفت‌باز موجود در یک مجموعه هاپلوئید از کروموزوم‌های انسانی، چالش بزرگی بود. در حقیقت، یک امر اساسی در انجام پروژه ژنوم انسانی، ایجاد تکنولوژی‌های جدید برای توالی‌یابی سریع‌تر بود. پیشرفت‌هایی که در طول این سال‌ها به وجود آمد، مراحل زمان‌بر را کوتاه‌تر کرد و سرعت توالی‌یابی را به شدت افزایش داد. به طوری که در دهه ۸۰ یک آزمایشگاه می‌توانست ۱۰۰۰ جفت‌باز را در روز توالی‌یابی کند ولی در سال ۲۰۰۰ هر مرکز تحقیقاتی که روی پروژه ژنوم انسان کار می‌کرد قادر بود ۱۰۰۰ جفت‌باز را در هر ثانیه و به صورت ۲۴ ساعته و برای هر هفت روز هفته، توالی‌یابی کند. روش‌هایی مانند این، که می‌توانند داده‌های زیستی را به سرعت آنالیز کنند و مقادیر وسیعی از اطلاعات را تولید نمایند، روش‌های «پرزفیت» نامیده می‌شوند. ماشین‌های توالی‌یابی، مثالی از تجهیزات پرزفیت هستند.

در عمل، سه مرحله‌ای که در شکل ۲-۲۱ نشان داده شده‌اند، به نحوی هم‌پوشانی دارند که نسخه ساده‌ای آن را نشان نمی‌دهد. ولی اصول کلی به کار رفته در پروژه ژنوم انسان به درستی نشان داده شده‌اند. در طول انجام پروژه، یک راهبرد جایگزین برای توالی‌یابی ژنوم به وجود آمد که به علت کارایی بالای آن به خوبی پذیرفته شد.

روش شات‌گان تمام - ژنوم^۱ برای توالی‌یابی

در سال ۱۹۹۲، زیست‌شناس مولکولی آقای جی کریگ و نتر^۲، با توجه به پیشرفت‌هایی که در زمینه توالی‌یابی و فن‌آوری کامپیوتری به وجود آمده بود، یک روش جایگزین برای توالی‌یابی تمام ژنوم پیشنهاد کرد. این روش که روش شات‌گان تمام - ژنوم نامیده می‌شود، مراحل نقشه‌برداری پیوستگی و نقشه‌برداری فیزیکی را انجام نمی‌دهد و به طور مستقیم به توالی‌یابی قطعات تصادفی DNA می‌پردازد. سپس برنامه‌های کامپیوتری قوی این تعداد بسیار زیاد از قطعات هم‌پوشان را به هم وصل می‌کنند و یک توالی پیوسته واحد ایجاد می‌شود (شکل ۳-۲۱). با وجود انتقادات بسیار دانشمندان، ارزش روش و نتر در سال ۱۹۹۵ آشکار شد، یعنی زمانی که او و همکارانش برای اولین بار توالی کامل ژنوم باکتری هموفیلوس آنفلوآنزا



◀ شکل ۲۱-۲ راه کار سه مرحله‌ای برای توالی‌یابی کل ژنوم. با استفاده از نقشه سیتوژنتیک هر کروموزوم، محققان پروژه ژنوم انسان، در سه مرحله برای رسیدن به هدف، یعنی توالی‌یابی کامل هر کروموزوم، پیش‌روی کردند.

قطعات DNAی که برای نقشه‌برداری فیزیکی استفاده می‌شوند، به وسیله کلون‌سازی DNA تولید می‌گردند. محققان وقتی با ژنوم‌های بزرگ کار می‌کنند، چندین بار برش DNA، کلون‌سازی و نقشه‌برداری فیزیکی را انجام می‌دهند. اولین حامل کلون‌سازی اغلب یک کروموزوم مصنوعی مخمر (YAC) است که می‌تواند قطعه وارد شده‌ای به طول یک میلیون جفت‌باز را حمل کند. همچنین از کروموزوم مصنوعی باکتری (BAC) استفاده می‌شود که معمولاً قادر است قطعاتی به طول ۱۰۰,۰۰۰ تا ۳۰۰,۰۰۰ جفت‌باز را حمل کند. بعد از اینکه چنین قطعات بلندی به ترتیب قرار گرفتند، هر قطعه به تکه‌های کوچک‌تری بریده می‌شود. این قطعات کوچک‌تر درون پلاسמידها یا فاژها کلون‌سازی می‌شوند، به ترتیب قرار می‌گیرند و نهایتاً توالی‌یابی می‌شوند.

می‌شوند و نرم‌افزار کامپیوتری با سرعت توالی کامل را سرهم می‌کند. به‌خاطر حساسیت این تکنیک، قطعات می‌توانند مستقیماً توالی‌یابی شوند و به مرحله کلون کردن (مرحله ۲) در شکل ۳-۲۱) نیازی نیست. در حالی که توالی‌یابی اولین ژنوم انسانی ۱۳ سال وقت و صد میلیون دلار هزینه داشت، ژنوم جیمز واتسون در سال ۲۰۰۷ در عرض چهار ماه و با حدود یک میلیون دلار هزینه، توالی‌یابی شد و گروهی از محققان در سال ۲۰۱۰ از توالی‌یابی سریع ژنوم سه انسان با هزینه‌ای در حدود ۴۴۰۰ دلار برای هر کدام خبر دادند.

پیشرفت‌های فن‌آوری، روشی به‌نام متاژنومیک (از واژه یونانی متا به معنای فراتر) را نیز امکان‌پذیر کرده که در آن DNA گروهی از افراد گونه‌ها (یک فراژنوم) از یک نمونه محیطی جمع شده و توالی‌یابی می‌شود. نرم‌افزار کامپیوتری، دوباره، وظیفه دسته‌بندی کردن توالی‌های خرد شده و گردآوری آنها به صورت یک ژنوم خاص را به انجام می‌رساند. این روش تا کنون برای اجتماعات میکروبی یافت شده در طبیعت، از خزانه‌های دریایی گرفته تا روده انسان، به‌کار گرفته شده است. توانایی توالی‌یابی DNA جمعیت‌های مخلوط، نیاز به کشت هرگونه به‌طور مجزا در آزمایشگاه را حذف می‌کند؛ مشکلی که مطالعه بسیاری از گونه‌های میکروبی را محدود ساخته است.

در نگاه اول، توالی‌های ژنومی انسان یا موجودات دیگر، تنها فهرستی از بازهای نوکلئوتیدی هستند، میلیون‌ها A، T، C و G که معنایی ندارند. برای معنادار شدن این مقدار عظیم اطلاعات، روش‌های جدیدی برای آنالیز به‌وجود آمده‌اند که در قسمت بعدی در مورد آنها بحث می‌کنیم.

پرسش‌های بحث ۱-۲۱

۱. تفاوت اساسی بین نقشه پیوستگی و نقشه فیزیکی یک کروموزوم چیست؟
۲. در کل، راه‌کاری که برای نقشه‌برداری پروژه ژنوم انسانی استفاده شده چه تفاوتی با راه‌کار شات‌گان کل ژنوم دارد؟

۳. **چه می‌شود اگر؟** فرض کنید می‌خواهید ژنوم یک موش صحرایی را توالی‌یابی کنید، گونه‌ای که بسیار به موش آزمایشگاهی که قبلاً ژنوم آن توالی‌یابی شده است، شباهت دارد. چرا در اختیار داشتن توالی موش آزمایشگاهی، شما را به سمت استفاده از روش شات‌گان کل ژنوم هدایت می‌کند، نه راه‌کار سه مرحله‌ای؟

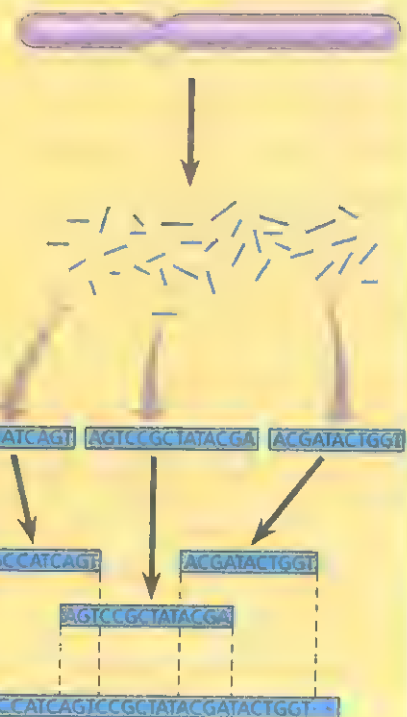
برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۱- برش نسخه‌های زیاد یک کروموزوم کامل و تبدیل آن به قطعات همبشایی که برای توالی‌یابی به اندازه کافی کوچک باشند

۲- کلون کردن قطعات در وکتورهای فازی با پلاسمیدی (شکل ۴-۲۰ را ببینید)

۳- توالی‌یابی هر قطعه (شکل ۱۲-۲۰ را ببینید)

۴- مرتب کردن توالی‌ها و تبدیل آن‌ها به یک توالی کلی توسط نرم‌افزار کامپیوتری



شکل ۳-۲۱ راه‌کار شات‌گان کل ژنوم برای توالی‌یابی. در این راه‌کار که توسط کریگ وینتر و همکارانش در شرکت سلرا ژنومیکس پایه‌گذاری شد، قطعات DNA تصادفی، توالی‌یابی می‌شوند و سپس نسبت به یکدیگر، مرتب می‌گردند. این روش را با روش سه‌مرحله‌ای نشان داده شده در شکل ۲-۲۱ مقایسه کنید.

؟ قطعات موجود در مرحله دو این شکل، به‌صورت پراکنده نشان داده شده‌اند، درحالی‌که قطعات موجود در مرحله دو شکل ۲-۲۱ به‌شکل مرتب‌تری به نمایش درآمده‌اند. این دو نمایش چه چیزی را در مورد این دو راه‌کار انعکاس می‌دهد؟

را گزارش دادند. در سال ۱۹۹۸، او یک شرکت به‌نام سلرا ژنومیک^۱ تأسیس کرد و هدف خود را توالی‌یابی کامل ژنوم انسان اعلام نمود. پنج سال بعد، سلرا ژنومیک و ائتلاف عمومی هر دو به‌طور همزمان اعلام کردند که توالی‌یابی ژنوم انسان به‌طور کامل انجام پذیرفته است، یعنی دو سال قبل از موعد مقرر برای اتمام پروژه ژنوم انسان. امروزه از روش شات‌گان کل ژنوم به‌طور وسیعی استفاده می‌شود. همچنین، توسعه تکنیک‌های جدیدتر توالی‌یابی، که عموماً توالی‌یابی به‌وسیله ساختن^۲ (فصل ۲۰ را ببینید) خوانده می‌شوند، باعث افزایش بسیار زیاد سرعت و کاهش هزینه توالی‌یابی کامل ژنوم شده است. در این تکنیک‌های جدید، قطعات بسیار کوچک زیادی (با طول کمتر از صد جفت باز) در یک زمان واحد توالی‌یابی

1- Celera Genomics

2- Sequencing by synthesis

۲-۲۱ دانشمندان از بیوانفورماتیک برای آنالیز ژنومها و

عملکرد آنها استفاده می کنند

هریک از ۲۰ مرکز توالی یابی که روی پروژه ژنوم انسان فعالیت می کردند، هر روز مقادیر وسیعی از توالی های DNA را تولید می کردند. همین طور که داده ها بیشتر می شد، نیاز برای ایجاد روش متناسبی برای نگه داری این داده ها بیشتر حس می شد. دوراندیشی دانشمندان و مسئولان دولتی که در پروژه ژنوم انسان حضور داشتند باعث شد تا بانک های اطلاعاتی یا پایگاه های داده و یک نرم افزار آماری مناسب به این منظور ایجاد شود. سپس این بانک های اطلاعاتی و نرم افزارها به صورت متمرکز در آمدند و با سهولت بیشتری روی اینترنت در دسترس قرار گرفتند. انجام این کار، پیشرفت آنالیز توالی های DNA را سرعت بخشید زیرا منابع بیوانفورماتیک را برای محققان سراسر دنیا قابل دسترس ساخت و منتشر شدن اطلاعات را تسریع کرد.

منابع متمرکز برای آنالیز توالی های ژنوم

نمایندگی های با بودجه دولتی، بانک های اطلاعاتی را ایجاد کردند و نرم افزارهایی تولید نمودند که دانشمندان با استفاده از آنها بتوانند داده های توالی یابی شده را آنالیز کنند. برای مثال در ایالات متحده، یک تلاش بین کتابخانه ملی پزشکی و مؤسسه ملی سلامت (NIH) منجر به ایجاد مرکز ملی اطلاعات تکنولوژی زیستی (NCBI) شد. این مرکز دارای یک وبسایت (www.ncbi.nlm.nih.gov) با مقادیر گسترده ای از منابع بیوانفورماتیک می باشد. در این سایت، لینک هایی به بانک های اطلاعاتی و نرم افزارها و اطلاعات ارزشمندی درباره ژنومیک و موضوعات مشابه دیگر وجود دارد. وبسایت های مشابه دیگری به وسیله آزمایشگاه بیولوژی مولکولی اروپایی، بانک اطلاعات DNA ژاپن، و BGI در شنژن چین به وجود آمده اند. NCBI با این دو مرکز همکاری می نماید. این وبسایت های بزرگ با یک سری وبسایت های دیگر که توسط آزمایشگاه های فردی یا گروهی ایجاد شده اند، تکمیل می شوند. وبسایت های کوچک تر اغلب اطلاعات و نرم افزارهایی ارائه می کنند که برای اهداف محدودتری مانند مطالعه ژنتیک و تغییرات ژنومی یک نوع خاص از سرطان طراحی شده اند.

پایگاه اطلاعاتی توالی های NCBI، بانک ژن^۱ نامیده می شود. در می سال ۲۰۱۰، این پایگاه توالی های ۱۱۹ میلیون قطعه DNA ژنومی یعنی در کل ۱۱۴ میلیارد جفت باز را در خود جای داده بود.

1- Genbank

بانک ژن دائماً به روز می شود و تخمین زده می شود که حجم داده های آن حدوداً هر ۱۸ ماه دو برابر می گردد. هر توالی از این پایگاه اطلاعاتی را می توان به دست آورد و به وسیله نرم افزارهای NCBI یا هر نرم افزار دیگری آنالیز نمود.

یکی از نرم افزارهایی که در وبسایت NCBI وجود دارد و BLAST نامیده می شود، به بازدیدکننده امکان می دهد تا یک توالی از DNA را با هر توالی موجود در بانک ژن، باز به باز مقایسه کند و مناطق مشابه را جستجو نماید. یک برنامه دیگر امکان مقایسه توالی های پروتئینی پیش بینی شده را فراهم می کند. برنامه دیگری نیز وجود دارد که می تواند هر توالی پروتئینی دلخواه را از نظر وجود دُمین های (قطعات آمینواسیدی مشترک) مربوط به یک عملکرد شناخته شده یا مورد تردید بررسی نماید، همچنین قادر است یک مدل سه بعدی از آن دُمین و همچنین یک سری اطلاعات مرتبط دیگر ارائه دهد (شکل ۴-۲۱). حتی یک برنامه نرم افزاری وجود دارد که می تواند مجموعه ای از توالی ها، چه نوکلئیک اسیدی و چه پلی پپتیدی را مقایسه کند و آنها را به صورت یک درخت تکاملی بر پایه ارتباطات توالی ها نمایش دهد.

دو مؤسسه تحقیقاتی، دانشگاه روتگرز (Rotgers) و دانشگاه کالیفرنیا، سن دیگو، نیز یک بانک اطلاعاتی پروتئینی جهان گستر را ایجاد کرده اند؛ این پایگاه، داده های تمامی ساختارهای سه بعدی پروتئین هایی که مشخص شده اند را در اختیار قرار می دهد. (این پایگاه داده در نشانی زیر قابل دسترس است: www.wwpdb.org) این ساختارها می توانند توسط بیننده برای دیدن همه اطراف و دور تا دور پروتئین چرخانده شوند.

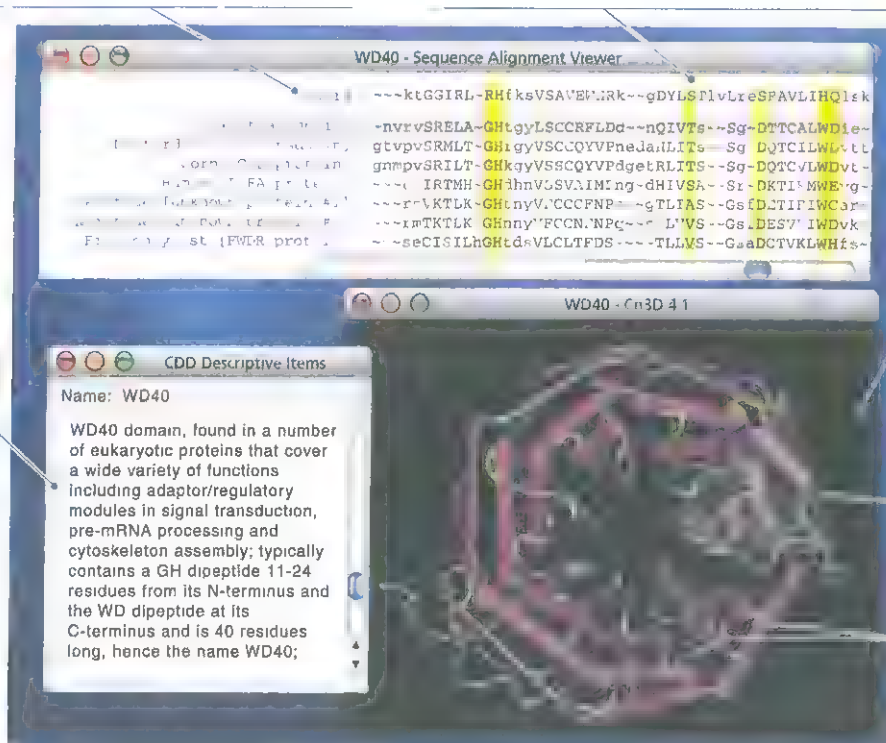
مقادیر وسیعی اطلاعات قابل دسترس در سراسر دنیا برای محققان قابل استفاده است. حال بیایید انواع سؤالاتی را بررسی کنیم که دانشمندان با استفاده از این منابع می توانند به آنها پاسخ دهند.

تشخیص ژن های رمزکننده پروتئین و درک عملکرد آنها

با در اختیار قرار گرفتن توالی های DNA، محققان ژنتیک می توانند ژن ها را به طور مستقیم مطالعه کنند، بدون اینکه ناچار باشند همانند ژنتیک کلاسیک، ژنوتیپ را از روی فنوتیپ حدس بزنند. ولی این راه کار (به نام ژنتیک معکوس) با یک چالش جدید روبه روست: تعیین فنوتیپ از روی ژنوتیپ. به طور مثال با یک توالی DNA بلند که از بانک ژن به دست آورده ایم چگونه می توانیم ژن های رمزکننده پروتئین را در آن تشخیص دهیم و عملکرد آنها را تعیین نماییم؟ این فرایند، تفسیر ژن نامیده می شود.

چهار ویژگی دمین WD۴۰ با رنگ زرد پررنگ شده‌اند.
(شماره توالی بر اساس حنجره شیمیایی آمینواسیدها بیان می‌شود
به طوری که آمینواسیدهای موجود در هر منطقه همواره یکسان نیستند).

در این پیکره، یک توالی حنجره آمینواسیدی از یک پروتئین ناشناخته
خبر داده می‌شود. سیر پروتئین‌هایی که به تشخیص کامپیوتر به هم
شباهت، ردیف شده‌اند هر توالی دمینی به نام WD۴۰ را عرص
می‌کند



-برنامه Cn3D مدل سه بعدی
مولکول برانسدیوسین (Transducin) کاوی
را نمایش می‌دهد (در تصویر یک سبز
چرخش توالی دارد - تصویر نمایش داده شده
اس پروتئین به یکی از چنین مولکول‌هایی
است که ساختمان آنها مشخص شده است
سه توالی سیر پروتئین‌ها با برانسدیوسین
ناوی به سبزه ساخاری آنها اشاره می‌کند

-برسدیوسین کاوی حاوی هفت دمین
WD۴۰ می‌باشد که یکی از آنها در اینجا
بزرگ خاکستری مشخص شده است

فصل ۲۱ - بخش ۴ - پروتئین‌ها و ژن‌ها
موضوع می‌شود که در این بخش پروتئین
را نشان داده شده است

شکل ۴-۲۱ ابزارهای بیوانفورماتیک که در اینترنت در دسترسند.

یک وبسایت که توسط مرکز ملی اطلاعات تکنولوژی زیستی ایجاد شده است به
دانشمندان و عموم افراد امکان می‌دهد تا به توالی‌های DNA و پروتئین‌ها و سایر اطلاعات
نگهداری شده، دسترسی داشته باشند. این سایت یک لینک به پایگاه اطلاعاتی ساختار

در گذشته، تفسیر ژن با زحمت زیاد توسط دانشمندانی که به
ژن‌های خاصی علاقمند بودند انجام می‌شد، اما امروزه این فرایند در
ابعاد وسیعی خودکار و ماشینی شده است. راه کار معمول به این
صورت است که نرم افزار، این توالی‌ها را از نظر وجود علائم شروع و
پایان رونویسی و ترجمه، مکان‌های پیرایش RNA و سایر علائم
ژن‌های رمزکننده پروتئین، جستجو می‌کند. نرم افزار همچنین
توالی‌های کوتاه خاصی را جستجو می‌کند که مربوط به توالی‌های
موجود در RNAهای پیک شناخته شده هستند. هزارها از چنین
توالی‌هایی که علائم توالی بیان شده^۱ یا EST نامیده می‌شوند، از
توالی‌های cDNA جمع آوری شده و در پایگاه‌های اطلاعاتی
کامپیوتری بایگانی شده‌اند. این روش آنالیز می‌تواند توالی‌هایی را

پروتئین (پایگاه دمین‌های حفظ شده، CDD) دارد که می‌تواند دمین‌های مشابه مرتبط به
پروتئین مورد نظر را بیابد و توضیح دهد. همچنین لینکی به نرم افزار Cn3D وجود دارد
که مدل سه بعدی دمین‌ها را برای ساختارهای تعیین شده، نشان می‌دهد. نتایج حاصل از
جستجوی یک پروتئین در اینجا نشان داده شده‌اند.

شناسایی کند که قبلاً به عنوان ژن‌های رمزکننده پروتئین شناخته
نشده بودند.

هویت حدود نیمی از ژن‌های انسان قبل از شروع پروژه ژنوم
انسان شناخته شده بود. ولی بقیه چطور؟ یعنی ژن‌هایی که قب
ناشناخته بودند و با آنالیز توالی‌های DNA آشکار شدند؟ ایده‌های
برای شناسایی هویت این ژن‌ها از طریق مقایسه آنها با ژن‌ها؛
شناخته شده موجودات دیگر، با استفاده از نرم افزارهایی که قبلاً
مورد آنها توضیح داده شد، وجود دارد. به علت توالی‌های غیرم
شونده موجود در ماده ژنتیک، خود DNA تنوع بیشتری نسبت به
توالی‌های پروتئینی دارد. بنابراین دانشمندان علاقمند به پروتئین
اغلب توالی آمینواسیدی پیش‌بینی شده پروتئین را با پروتئین‌ها
دیگر مقایسه می‌کنند.

خاک‌زی به نام *Caenorhabditis elegans* و مگس سرکه دروزوفیلا (*Drosophila*). به سبکی کاملاً مشابه به خاطر اینکه تحقیقات ژنتیکی و مولکولی بر روی این گونه‌ها انجام‌پذیر هستند، آزمایش فعالیت عناصر بالقوه فعال در DNA ژنوم آنها از چگونگی عملکرد ژنوم انسان بیشتر پرده برخواهد داشت.

موفقیت در توالی‌یابی ژنوم‌ها و مطالعه مجموعه کامل ژن‌ها، دانشمندان را برای انجام مطالعات سیستماتیک مشابه روی مجموعه کامل پروتئین‌ها (پروتئوم‌ها)^۱ که توسط ژنوم رمز می‌شوند تشویق کرده است، راه‌کاری که پروتئومیکس^۲ نامیده می‌شود. پروتئین‌ها، (نه ژن‌هایی که آنها را رمز کرده‌اند)، بیشتر فعالیت‌های سلول را انجام می‌دهند. بنابراین ما باید زمان و مکانی که پروتئین‌ها در یک موجود زنده تولید می‌شوند و برهمکنش این پروتئین‌ها در شبکه‌ها را به منظور درک عملکرد سلول‌ها و موجودات زنده مطالعه کنیم.

سیستم‌ها چگونه مطالعه می‌شوند: یک مثال

ژنومیکس و پروتئومیکس، زیست‌شناسان را قادر ساخته‌اند تا راه‌کار جدیدی برای مطالعه حیات به کار ببرند. زیست‌شناسان با استفاده از ابزارهایی که در مورد آنها توضیح دادیم، شروع به جمع‌آوری فهرست‌هایی از ژن‌ها و پروتئین‌ها نموده‌اند که به درک عملکرد سلول‌ها، بافت‌ها و موجودات کمک می‌کنند. پا در دست داشتن چنین فهرست‌هایی، محققان توجه خود را به جای قسمت‌های مجزا، به عملکرد یکپارچه آنها در سیستم‌های زنده معطوف ساخته‌اند. به یاد آورید که در فصل ۱ ما درباره راه‌کار بیولوژی سیستم‌ها که رفتار پویای سیستم‌های بیولوژیک را به‌طور کامل نمایش می‌دهد، بحث کردیم.

یک کاربرد پایه راه‌کار بیولوژی سیستم‌ها، تعیین مدارهای ژنی و شبکه‌های برهمکنش پروتئین‌هاست. برای تعیین نقشه شبکه برهمکنش پروتئینی در ساکارومایسز سرویزیه، محققان از روش‌های بسیار پیشرفته‌ای برای ناتوان‌سازی جفت ژن‌ها استفاده کردند به‌طوری‌که ناتوان‌سازی یک جفت ژن در یک زمان، سلول‌های دو جهشه ایجاد شدند. سپس سازگاری هر کدام از دوجهشی‌ها را (براساس اندازه کلونی سلولی‌ای که تشکیل شده) با آنچه از سازگاری جهش‌یافته‌هایی با یک جهش منفرد و مجزا پیش‌بینی می‌شد، مقایسه کردند. محققان استدلال کردند که اگر سازگاری مشاهده شده با سازگاری قابل انتظار جور در بیاید، پس محصولات دو ژن با همدیگر برهمکنشی ندارند؛ اما اگر سازگاری مشاهده‌شده

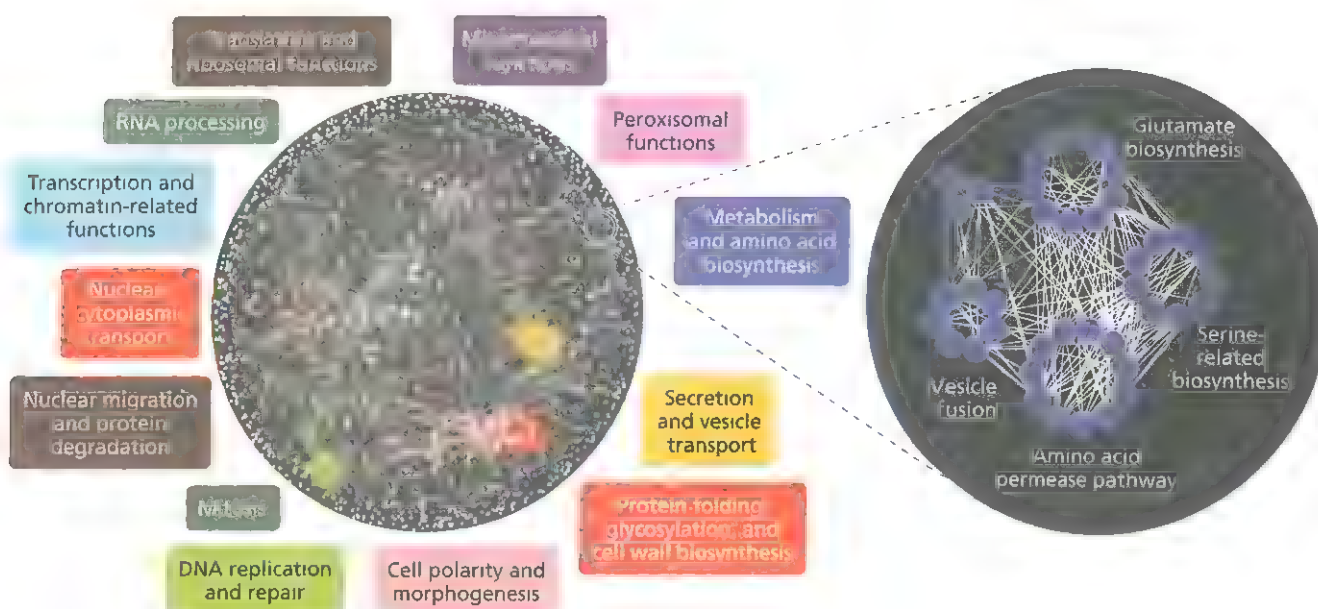
گاهی یک توالی تازه شناخته‌شده، حداقل به‌طور نسبی با توالی یک ژن یا پروتئین که عملکرد شناخته‌شده دارد، مطابقت پیدا می‌کند. برای مثال، قسمتی از یک ژن جدید با ژنی که یک پروتئین مسیره‌های پیام‌رسانی مهم، مانند یک پروتئین کیناز را رمز می‌کند، مطابقت دارد (فصل ۱۱ را ببینید). این مطلب بیانگر این است که ژن جدید هم همین عملکرد را داراست. همچنین ممکن است ژن جدید شبیه توالی دیگری باشد که عملکرد آن هم ناشناخته باشد. احتمال دیگر این است که توالی جدید کاملاً متفاوت از هر توالی شناخته‌شده دیگر باشد. این مطلب در مورد یک سوم ژن‌های *E. coli* هنگام توالی‌یابی ژنوم آن مشخص شد. در مورد آخر، عملکرد پروتئین معمولاً از ترکیب مطالعات بیوشیمیایی و عملکردی اقتباس می‌شود. روش‌های بیوشیمیایی، ساختار سه‌بعدی پروتئین به‌علاوه ویژگی‌های دیگر مانند مکان‌های اتصال بالقوه آن را برای مولکول‌های دیگر تعیین می‌کند. مطالعات عملکردی معمولاً شامل مسدود کردن یا غیرفعال کردن ژن و دیدن نتیجه آن روی فنوتیپ است. RNAi که در فصل ۲۰ توضیح داده شد، مثالی از روش تجربی است که برای غیرفعال کردن عملکرد ژن استفاده می‌شود.

شناخت ژن‌ها و محصولات آنها در سطح سیستم‌ها

قدرت شگرف محاسباتی که با ابزار بیوانفورماتیک مهیا شده است، اجازه می‌دهد تا علاوه بر مقایسه ژنوم‌های گونه‌های مختلف، مجموعه کامل ژن‌ها و برهمکنش بین آنها را مطالعه کنیم. ژنومیکس، منبع غنی‌ای از ایده‌های جدید برای سؤالات اساسی درباره ساختار ژنوم، تنظیم بیان ژن، رشد و نمو و تکامل می‌باشد. یک روش مفید و دارای اطلاعات ارزنده به‌وسیله طرحی به نام ENCODE (دایرةالمعارف عناصر DNA) به کار گرفته شده است که در سال ۲۰۰۳ آغاز گردید. ابتدا، محققان شدیداً بر ۱٪ ژنوم انسان تمرکز کرده و تلاش کردند که درباره همه عناصر مهم عملکردی بیاموزند. آنها به دنبال ژن‌های کدکننده پروتئین، ژن‌های مربوط به RNAهای غیر رمزگذار، توالی‌های تنظیم‌کننده رونویسی DNA (مثل افزاینده‌ها و راه‌اندازها) و توالی‌های تنظیم‌کننده تغییر و تبدیلات کروماتین گشتند. طرح راهبر، که در سال ۲۰۰۷ کامل شده است، در بردارنده اطلاعاتی بسیار با ارزش است. شگفتی بزرگی که در مبحث ۳-۱۸ هم به آن اشاره شد، بر این نکته اذعان داشت که بیشتر از ۹۰ درصد مناطق DNA به RNA رونویسی می‌شوند گرچه کمتر از ۲ درصد رمز پروتئین‌ها هستند. موفقیت این روش باعث ایجاد دو طرح دیگر شد. یکی توسعه آنالیز و تحلیل ژنوم کامل انسان و دیگری تحلیل ژنوم دو موجود مدل، کرم لوله‌ای

1- Proteomes

2- Proteomics



◀ شکل ۵-۲۱ راه کار بیولوژی سیستم ها برای یافتن برهمکنش بین

پروتئین ها. این نقشه کلی برهمکنش های پروتئینی، مجموعه ای از شایع ترین برهمکنش ها (خطوط) در بین ۴۵۰۰ پروتئین (دایره های کوچک) در ساکارومایسز را نشان می دهد. دایره هایی که رنگ یکسان دارند نمایانگر محصولات ژنی یکی از سیزده عملکردی

بسیار کوچک تر یا بزرگ تر از سازگاری قابل انتظار باشد، محصولات ژن ها در سلول با هم برهمکنش دارند. سپس نرم افزار کامپیوتری ژن ها را براساس تشابه برهمکنش هایشان نقشه برداری کرد. یک شبکه مثل «نقشه عملکردی» از این برهمکنش های ژنتیکی، در شکل ۵-۲۱ نمایش داده شده است. پردازش تعداد زیاد برهمکنش های پروتئین - پروتئین که توسط این آزمایش ایجاد شد و گردآوری آنها به صورت یک نقشه کامل شده، به کامپیوترهای قدرتمند، ابزار ریاضی و نرم افزارهای جدید نیاز داشت پس، روش زیست شناسی سیستم ها واقعاً به وسیله پیشرفت های فن آوری کامپیوتر و بیوانفورماتیک ممکن شده است.

کاربرد بیولوژی سیستم ها در پزشکی

اطلس ژنوم سرطان^۱ یک مثال دیگر از بیولوژی سیستم هاست که در آن گروه بزرگی از ژن ها و محصولات ژنی که باهم در تعاملند،

1- Cancer Genome Atlas

است که در اطراف نقشه ردیف شده اند. عکس بزرگ شده، جزئیات یک منطقه از نقشه را نشان می دهد که محصولات ژنی (دایره های آبی) ساخت، جذب و عملکردهای مرتبط با آمینواسیدهای را انجام می دهند.

آنالیز شده اند. این پروژه که به رهبری مؤسسه ملی سرطان و NIH انجام شده است، برای درک تأثیر تغییر سیستم های زیستی در ایجاد سرطان فعالیت می کند. در یک پروژه سه ساله که از سال ۲۰۰۷ تا کنون در حال انجام است، سه نوع سرطان یعنی سرطان ریه، سرطان تخمدان و گلیوبلاستوما مغز مورد بررسی قرار می گیرند. در این بررسی، توالی های ژنی و الگوهای بیان ژن در سلول های سرطانی و سلول های طبیعی باهم مقایسه می شوند. کار روی گلیوبلاستوما نقش چندین ژن مظنون را تأیید کرده و چند ژن ناشناخته را نیز مورد شناسایی قرار داده است و بنابراین اهداف جدید مناسب درمان را پیشنهاد می کند. روشی که برای این سه نوع سرطان این قدر مفید بوده است، برای ده نوع دیگر نیز توسعه یافته است؛ زیرا سرطان هایی بسیار رایج و اغلب برای انسان کشنده هستند.

بیولوژی سیستم ها پتانسیل عظیمی در زمینه پزشکی دارد. تراشه های سیلیکونی و شیشه ای ساخته شده اند که ریزآرایه ای از بیشتر ژن های انسانی شناخته شده را نگهداری می کنند (شکل ۶-۲۱).

پیش‌های مبحث ۲-۲۱

۱. اینترنت چه نقشی در تحقیقات ژنومیکس و پروتئومیکس کنونی دارد؟
 ۲. مزیت استفاده از روش بیولوژی سیستم‌ها در مطالعه سرطان نسبت به روش مطالعه ژن‌های مجزا در هر نوبت را توضیح دهید.
 ۳. **ارتباط دهید** در طرح ENCODE راهبر مشخص شد که بیش از ۹۰ درصد مناطق ژنومی که مطالعه شده‌اند به RNA رونویسی می‌شوند که بسیار بیشتر از مقداری است که برای ژن‌های رمز کننده پروتئین در نظر گرفته می‌شود. مبحث ۳-۱۸ را بازبینی کرده و نقش‌هایی که این RNAها می‌توانند داشته باشند را پیشنهاد کنید.
 ۴. **ارتباط دهید** در مبحث ۲-۲۰، در مورد مطالعات ارتباطی در سطح ژنوم مطالبی آموختید. توضیح دهید که این مطالعات چگونه از روش زیست‌شناسی سیستم‌ها استفاده می‌کنند.
- برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید.

۲۱-۳ ژنوم‌ها از نظر اندازه، تعداد و تراکم ژن‌ها با یکدیگر متفاوتند

تا اوایل سال ۲۰۱۰، توالی‌یابی بیش از ۱۲۰۰ ژنوم به پایان رسیده و توالی‌یابی بیش از ۵۵۰۰ ژنوم در دست اجرا بود. در گروهی که به‌طور کامل توالی‌یابی شده بودند، حدود ۱۰۰۰ ژنوم مربوط به باکتری‌ها و ۸۰ ژنوم مربوط به آرکی‌باکتری‌ها بود. در بین ۱۲۴ گونه یوکاریوتی که به‌طور کامل توالی‌یابی شدند، مهره‌داران، بی‌مهرگان، آغازیان، قارچ‌ها و گیاهان قرار داشتند. این توالی‌های ژنومی انباشته‌شده، حاوی اطلاعات بسیار با ارزشی هستند که ما تنها شروع به استخراج آنها کرده‌ایم. از مقایسه ژنوم‌هایی که تاکنون توالی‌یابی شده‌اند چه آموخته‌ایم؟ در این قسمت، ما ویژگی‌های اندازه ژنوم، تعداد ژن‌ها و تراکم ژن‌ها را بررسی می‌کنیم. از آنجایی که این ویژگی‌ها بسیار متنوع‌اند، ما روی صفات کلی تمرکز می‌کنیم، هرچند اغلب استثناهایی وجود دارند.

اندازه ژنوم

از مقایسه سه نوع اصلی موجودات زنده (باکتری‌ها، آرکی باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها) ما متوجه یک تفاوت کلی در اندازه ژنوم پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها می‌شویم (جدول ۱-۲۱). با وجود اینکه چند استثنا وجود دارند، بیشتر ژنوم‌های باکتریایی بین ۱ تا ۶ میلیون جفت‌باز (Mb) دارند. برای مثال، ژنوم *E. coli*، ۴/۶ میلیون جفت‌باز دارد. ژنوم آرکی‌باکتری‌ها هم اکثراً در محدوده اندازه ژنوم‌های باکتریایی قرار دارد. (به یاد داشته باشید که تاکنون تعداد بسیار کمتری از ژنوم‌های آرکی‌باکتری‌ها به‌طور کامل توالی‌یابی

این تراشه‌ها برای آنالیز کردن الگوهای بیان ژن در بیماری‌هایی که سرطان‌های مختلف یا بیماری‌های دیگر رنج می‌برند، استفاده شده‌اند. هدف نهایی این تراشه‌ها کشف درمان‌هایی است که برای ساختار ژنتیکی منحصر به فرد و ویژه بودن سرطان‌های این افراد طراحی شده باشند. این روش تاکنون موفقیت‌هایی نیز در زمینه توصیف زیرمجموعه‌های سرطان‌های مختلف داشته است.

نهایتاً هر فردی می‌تواند در پرونده پزشکی‌اش، فهرستی از بارکدهای ژنتیکی که نشان‌دهنده استعداد این فرد برای ابتلا به بیماری‌های خاص است، داشته باشد. بنابراین کاربرد بالقوه این اطلاعات برای پیش‌گیری و درمان بسیار پراهمیت است.

زیست‌شناسی سیستم‌ها یک راه بسیار مفید و کارآمد برای مطالعه ویژگی‌های مهم در سطح مولکولی است. با یادآوری آنچه از فصل ۱ آموختیم، ویژگی‌های جدید در هر سطح از نظم زیستی، نتیجه نظم زیرساخت‌ها در سطوح پایین‌تر است. هرچه بیشتر در مورد آرایش و برهمکنش بین سیستم‌های ژنتیکی بیاموزیم، درک ما از موجودات زنده عمیق‌تر خواهد شد. در قسمت‌های باقیمانده این فصل خواهیم دید که تاکنون از مطالعات ژنومیک چه آموخته‌ایم.



◀ شکل ۶-۲۱ یک تراشه ریزآرایه ژنی انسان. نقاط کوچک DNA که به‌صورت چهارخانه در این تراشه سیلکونی قرار گرفته‌اند، تمام ژن‌های ژنوم انسان را نشان می‌دهند. محققان با استفاده از این تراشه می‌توانند الگوهای بیان تمام ژن‌های انسان را به‌صورت هم‌زمان بررسی نمایند

جدول ۲۱-۱ اندازه‌های ژنوم و تعداد تخمینی ژن‌ها

Organism	Haploid Genome Size (Mb)	Number of Genes	Genes per Mb
Bacteria			
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.8	1,700	940
<i>Escherichia coli</i>	4.6	4,400	950
Archaea			
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	2.2	2,500	1,130
<i>Methanosarcina barkeri</i>	4.8	3,600	750
Eukaryotes			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (yeast, a fungus)	12	6,300	525
<i>Caenorhabditis elegans</i> (nematode)	100	20,100	200
<i>Arabidopsis thaliana</i> (mustard family plant)	120	27,000	225
<i>Drosophila melanogaster</i> (fruit fly)	165	13,700	83
<i>Oryza sativa</i> (rice)	430	42,000	98
<i>Zea mays</i> (corn)	2,300	32,000	14
<i>Mus musculus</i> (house mouse)	2,600	22,000	11
<i>Ailuropoda melanoleuca</i> (giant panda)	2,400	21,000	9
<i>Homo sapiens</i> (human)	3,000	<21,000	7
<i>Fritillaria assyriaca</i> (lily family plant)	124,000	ND	ND

*Some values given here are likely to be revised as genome analysis continues. Mb = million base pairs. ND = not determined.

۱۲۴ میلیارد جفت‌باز (Mb) ۱۲۴۰۰۰ دارد، یعنی حدود ۴۰ برابر اندازه ژنوم انسان. عجیب‌تر اینکه، آمیب تک‌سلولی، آمیبا دوبیا^۲، ژنومی با اندازه Mb ۶۷۰۰۰۰ دارد. (این ژنوم هنوز توالی‌یابی نشده است). در یک مقیاس کوچک‌تر، مقایسه دو گونه حشره، مثلاً نشان می‌دهد که ژنوم جیرجیرک (آنابروس سیمپلکس^۳)، ۱۱ برابر جفت‌باز بیشتری نسبت به ژنوم دروزوفیلا ملانوگاستر دارد. آغازیان، حشرات، دوزیستان و گیاهان، دامنه وسیعی در اندازه ژنوم خود دارند ولی دامنه اندازه ژنوم پستانداران و خزندگان، کوچک‌تر است.

تعداد ژن‌ها

تفاوت مشابهی هم بین تعداد ژن‌ها وجود دارد: باکتری‌ها و آرکی‌باکتری‌ها عموماً ژن‌های کم‌تری نسبت به یوکاریوت‌ها دارند. باکتری‌های آزادزی و آرکی‌باکتری‌ها ۱۵۰۰ تا ۷۵۰۰ ژن دارند درحالی‌که تعداد ژن‌های یوکاریوت‌ها، محدوده‌ای برابر ۵۰۰۰ ژن برای قارچ‌های تک‌سلولی و حداقل ۴۰۰۰۰ ژن برای بیشتر یوکاریوت‌های پرسلولی دارد (جدول ۱-۲۱ را ببینید).

در یوکاریوت‌ها، تعداد ژن‌های یک گونه اغلب کم‌تر از آن چیزی است که از روی اندازه ژنوم آن انتظار می‌رود. با توجه به جدول ۱-۲۱ در می‌یابید که ژنوم کرم لوله‌ای *C. elegans* اندازه‌ای برابر Mb ۱۰۰ دارد و دارای ۲۰,۰۰۰ ژن می‌باشد. در مقایسه، ژنوم دروزوفیلا حدود ۲ برابر بزرگ‌تر است (۱۶۵Mb) ولی تنها ۲/۳ ژن‌های گانگس (۱۳۷۰۰) ژن دارد.

با در نظر گرفتن یک مثال نزدیک‌تر، در می‌یابیم که ژنوم انسان ۳۲۰۰ میلیون جفت‌باز دارد، یعنی بیش از ۱۰ برابر اندازه ژنوم دروزوفیلا یا نماتود گانگس. هنگام شروع پروژه ژنوم انسان، زیست‌شناسان انتظار داشتند با توجه به تعداد پروتئین‌های انسانی شناخته‌شده، ژنوم انسان حدود ۵۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ ژن داشته باشد. در طول پیشرفت پروژه، این تخمین‌ها چندین بار کم‌تر شد تا اینکه در سال ۲۰۱۰، قابل اعتمادترین شمارش عددی کم‌تر از ۲۱۰۰۰ را به تعداد ژن‌های انسان نسبت داد. این عدد به نسبت کوچک، همانند تعداد ژن‌های نماتود *C. elegans*، زیست‌شناسان را که وجود ژن‌های بسیار بیشتری را در ژنوم انسان انتظار داشتند، متعجب ساخته است.

چه ویژگی‌های ژنتیکی به انسان (و سایر مهره‌داران) امکان می‌دهد تا با داشتن ژن‌هایی که چندان بیشتر از ژن‌های نماتودها نیستند، به زندگی ادامه دهد؟ یک امر اساسی این است که ژنوم‌های

شده‌اند، بنابراین ممکن است این فرضیه تغییر کند.) ژنوم‌های یوکاریوت‌ها بزرگ‌ترند: ژنوم مخمر تک‌سلولی ساکارومایسس سرویزیه حدود ۱۲ میلیون جفت‌باز دارد، این درحالی است که بیشتر جانوران و گیاهان که پرسلولی‌اند، ژنوم‌هایی با اندازه حداقل ۱۰۰ میلیون جفت‌باز دارند. در ژنوم مگس سرکه، ۱۶۵ میلیون جفت‌باز وجود دارد درحالی‌که ژنوم انسان اندازه‌ای برابر Mb ۳۲۰۰ دارد یعنی ۵۰۰ تا ۳۰۰۰ برابر بیشتر از باکتری‌های معمولی.

جدای از این تفاوت کلی بین پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها، مقایسه اندازه ژنوم بین یوکاریوت‌های مختلف، یک ارتباط منطقی بین اندازه ژنوم و فنوتیپ جاندار نشان نمی‌دهد. برای مثال، ژنوم فریتیلاریا آسیریکا^۱، که یک گیاه گل‌دار از خانواده زنبق می‌باشد،

2- *Amoeba dubia*
3- *Anabrus simplex*

1- *Fritillaria assyriaca*

اول تا آخر بدون هر گونه توالی غیررمزشونده (اینترون) ادامه می‌یابد. برعکس، در ژنوم‌های یوکاریوتی، بیشتر DNA نه پروتئین رمز می‌کند و نه به مولکول‌های RNA رونویسی می‌شود و به‌علاوه، DNA حاوی توالی‌های تنظیم‌کننده پیچیده‌تری می‌باشد. در حقیقت، انسان‌ها ۱۰۰۰۰ برابر DNA غیررمزکننده بیشتری نسبت به باکتری‌ها دارند. مقداری از این DNA در یوکاریوت‌های پرسلولی به‌صورت اینترون‌هایی که در میان ژن‌ها وجود دارند، ظاهر می‌شود. در واقع، اینترون‌ها مسئول بیشتر تفاوت موجود بین طول ژن‌های انسانی (۲۷۰۰۰ جفت‌باز) و ژن‌های باکتریایی (۱۰۰۰ جفت‌باز) می‌باشند.

یوکاریوت‌های پرسلولی، علاوه بر اینترون‌ها، مقدار زیادی DNA غیررمزکننده هم در فواصل ژن‌هایشان دارند. در قسمت بعدی، ما در مورد ساختار و آرایش این مقادیر زیاد DNA موجود در ژنوم انسان توضیح خواهیم داد.

پرسش‌های مبحث ۳-۲۱

۱. با توجه به بهترین تخمین، ژنوم انسان حدود کم‌تر از ۲۱۰۰۰ ژن دارد. ولی ثابت شده است که سلول‌های انسانی بیش از ۲۱۰۰۰ نوع پلی‌پپتید مختلف تولید می‌کنند. چه فرایندهایی این عدم تطابق را توضیح می‌دهند؟

۲. تعداد ژنوم‌های توالی‌یابی‌شده دائماً به‌روز می‌شود. با استفاده از وب‌سایت www.genomesonline.org، تعداد ژنوم‌هایی که به‌طور کامل توالی‌یابی شده‌اند و آنهایی که در دست اقدام هستند را بیابید. (راهنمایی: روی جداول طلایی کلیک کنید، سپس روی «ژنوم‌های کامل منتشر شده» برای اطلاعات بیشتر کلیک نمایید).

۳. چه می‌شود اگر؟ چه فرایندهای تکاملی ممکن است مسئول وجود ژنوم‌های کوچک‌تر پروکاریوت‌ها نسبت به یوکاریوت‌ها باشد؟

برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید

۴-۲۱ یوکاریوت‌های پرسلولی، DNA غیررمزگذار و

خانواده‌های چندژنی زیادی دارند

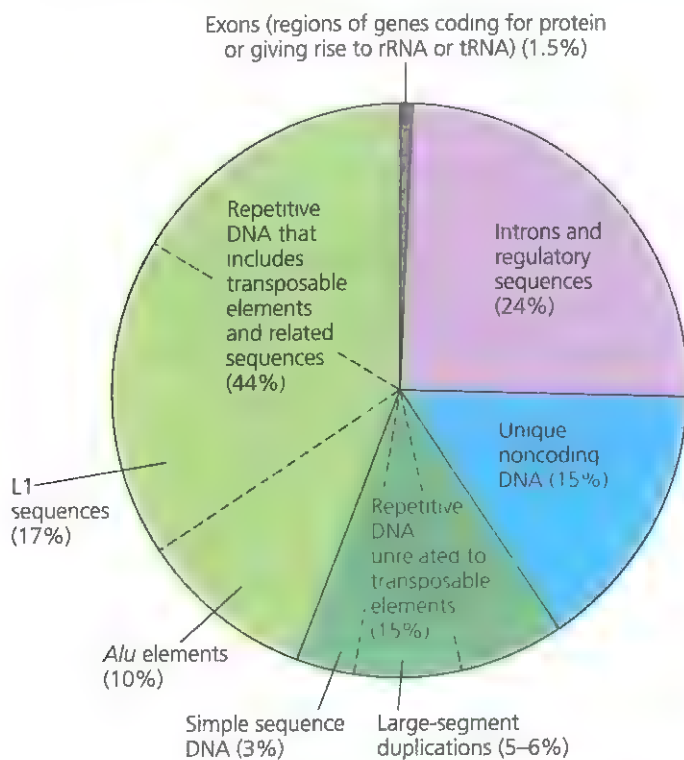
ما بیشتر این فصل و در واقع بیشتر این بخش را با تمرکز روی ژن‌هایی که پروتئین‌ها را رمز می‌کنند، سپری کردیم. با این وجود، مناطق رمزکننده این ژن‌ها و ژن‌هایی که محصولات RNA مانند tRNA و rRNA و miRNA را تولید می‌کنند، تنها قسمت کوچکی از ژنوم بیشتر یوکاریوت‌های پرسلولی را تشکیل می‌دهند. بقیه ژنوم بیشتر یوکاریوت‌ها از توالی‌های IDNA تشکیل می‌شود که نه پروتئین‌ها را رمز می‌کنند و نه به RNA‌های شناخته‌شده رونویسی می‌شوند. این DNA غیررمزگذار در گذشته تحت عنوان DNA اضافی نامیده می‌شد. ولی شواهد زیادی در حال به‌وجود

مهره‌داران، به علت وجود پیرایش متناوب رونوشت‌های RNA، استفاده بیشتری از توالی‌های رمزکننده خود می‌برند. به یاد آورید که این فرایند، از یک ژن واحد بیش از یک پروتئین کارآمد تولید می‌کند (شکل ۱۳-۱۸ را ببینید). برای مثال، یک ژن تیپیک انسانی حدود ۱۰ اگزون دارد و تخمین زده می‌شود که ۹۳٪ این ژن‌های چنداگزونی، حداقل به دو روش مختلف پیرایش می‌شوند. برخی ژن‌ها به صدها شکل پیرایش‌شده متناوباً بیان می‌شوند، در حالی که دیگر ژن‌ها فقط دو شکل پیرایش‌شده برای بیان دارند. هنوز فهرست کردن همه شکل‌های گوناگون ممکن نیست، اما واضح است که تعداد پروتئین‌های رمز شده در ژنوم انسان به مراتب بیشتر از تعداد پیشنهادی ژن‌هاست.

تنوع پلی‌پپتیدی اضافی می‌تواند نتیجه تغییر و تحولات پس از ترجمه مثل شکستگی یا اضافه کردن گروه‌های قندی در انواع مختلف سلولی یا در مراحل مختلف تکوینی باشد. نهایتاً، کشف miRNA و دیگر RNAهای کوچکی که نقش تنظیم‌کننده بازی می‌کنند، متغیر جدیدی را به مخلوط اضافه کرده است (مبحث ۳-۱۸ را ببینید). برخی دانشمندان تصور می‌کنند که این سطح اضافه شده از تنظیم، هنگامی که وجود داشته باشند، ممکن است در پیچیدگی وسیع‌تر موجود برای یک تعداد معین ژن دخالت کند.

تراکم ژن و DNA غیررمزکننده

علاوه بر اندازه ژنوم و تعداد ژن‌ها، ما می‌توانیم تراکم ژن‌ها را هم در گونه‌های مختلف مقایسه کنیم. به بیان دیگر، در یک طول مشخص از DNA چند ژن وجود دارد؟ وقتی ژنوم باکتری‌ها، آرکی‌باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها را مقایسه می‌کنیم، متوجه می‌شویم، عموماً یوکاریوت‌ها ژنوم‌های بزرگ‌تر ولی ژن‌های کم‌تری در یک تعداد مشخص از جفت‌بازها دارند. همان‌طور که قبلاً اشاره کردیم، انسان‌ها صدها یا هزاران برابر جفت‌باز بیشتری نسبت به بیشتر باکتری‌ها در ژنوم خود دارند ولی تنها دارای ۵ تا ۱۵ برابر ژن بیشتر هستند. بنابراین تراکم ژن در انسان‌ها کم‌تر است (جدول ۱-۲۱ را ببینید). حتی یوکاریوت‌های تک‌سلولی، مانند مخمرها هم ژن‌های کم‌تری در هر میلیون جفت‌باز خود، نسبت به باکتری‌ها و آرکی باکتری‌ها دارند. در میان ژنوم‌هایی که تاکنون به‌طور کامل توالی‌یابی شده‌اند، انسان‌ها و پستانداران کم‌ترین تراکم ژن را دارند. در تمام ژنوم‌های باکتریایی که تاکنون توالی‌یابی شده‌اند، بیشتر DNA از ژن‌های رمزکننده پروتئین‌ها، RNA ناقل یا RNA ریبوزومی تشکیل شده است. مقدار کمی از DNA باقی‌مانده نیز حاوی توالی‌های تنظیم‌کننده غیررونویسی‌شونده مانند راه‌اندازها می‌باشد. توالی نوکلئوتیدی یک ژن رمزکننده پروتئین باکتریایی، از



شکل ۷-۲۱ انواع توالی‌های DNA در ژنوم انسان. توالی‌های ژنی که پروتئین‌ها را رمز می‌کنند یا به *tRNA* یا *rRNA* رونویسی می‌شوند فقط ۱/۵٪ از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند (بنفش پررنگ در چارت). درحالی‌که اینترون‌ها و توالی‌های تنظیم‌کننده مرتبط با ژن‌ها (بنفش کم‌رنگ) که حدود یک چهارم کل ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند، نه پروتئین رمز می‌کنند و نه به *tRNA* یا *rRNA* رونویسی می‌شوند. قسمت زیادی هم، DNA تکراری است (سبز کم‌رنگ و پررنگ). از آنجایی که DNA تکراری بسیار سخت توالی‌یابی می‌شود، تقسیم‌بندی کنونی ممکن است با پیشرفت آنالیز ژنوم تغییر کند. ژن‌هایی که به *miRNA* رونویسی می‌شوند (*tRNA*هایی که به تازگی کشف شده‌اند)، در میان توالی‌های غیررمزگذار منحصربه‌فرد و درون اینترون‌ها یافت می‌شوند بنابراین در دو قسمت این چارت وجود دارند.

جابه‌جایی^۵ شناخته می‌شوند. در طول فرایند جابه‌جایی، یک قطعه قابل جابه‌جایی، از قسمتی از DNA سلول به قسمتی دیگر، از طریق نوعی فرایند نوترکیبی حرکت می‌کند. قطعات قابل جابه‌جایی گاهی «ژن‌های پرشی» نامیده می‌شوند ولی این اصطلاح درست نیست زیرا این ژن‌ها هرگز به‌طور کامل از DNA سلول جدا نمی‌شوند. (محل اصلی و محل جدید از طریق خم شدن DNA، کنار هم قرار می‌گیرند).

اولین شواهد مربوط به وجود قطعات DNA سرگردان، از تحقیقات اصلاح نژادی ژنتیک‌دان آمریکایی، باربارا مک‌کلینتوک^۶ روی ذرت هندسی در دهه‌های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ به‌دست آمد (شکل ۸-۲۱). همان‌طور که او گیاهان ذرت را در طی

آمدن است که این DNA نقش‌های مهمی در سلول ایفا می‌کند. برای مثال مقایسه ژنوم انسان، موش و رت^۱ نشان داده است که هر سه گونه دارای ۵۰۰ منطقه DNA غیررمزگذار یکسان در ژنوم خود هستند. این مقدار شباهت در توالی‌های غیررمزگذار بیش از آن چیزی است که در توالی‌های رمزکننده پروتئین این سه گونه دیده می‌شود و این موضوع را مطرح می‌کند که مناطق غیررمزگذار عملکردهای مهمی دارند. در این قسمت، ما با استفاده از ژنوم انسان نشان می‌دهیم که چگونه ژن‌ها و DNA غیررمزگذار، درون ژنوم یوکاریوت‌های پرسلولی سازماندهی می‌شوند. سازماندهی ژنوم‌ها به ما نشان می‌دهد که ژنوم‌ها چگونه تکامل پیدا کرده‌اند و چگونه به تکامل خود ادامه می‌دهند، یعنی همان موضوعی که بعداً بررسی خواهیم کرد.

زمانی که توالی‌یابی ژنوم انسان به پایان رسید، مشخص شد که فقط قسمتی جزئی از آن یعنی ۱/۵٪ پروتئین‌ها را رمز می‌کند و با *tRNA* یا *rRNA* رونویسی می‌شود. شکل ۷-۲۱ نشان می‌دهد که درباره ۹۸/۵٪ باقی‌مانده ژنوم چه می‌دانیم. توالی‌های تنظیم‌کننده ژن‌ها و اینترون‌ها به ترتیب حدود ۵٪ و ۲۰٪ ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند. بقیه ژنوم که در فواصل ژن‌های عملکردی قرار گرفته‌اند، از قطعات ژنی یا ژن‌های کاذب^۲ تشکیل شده است. ژن‌های کاذب توالی‌هایی هستند که در گذشته ژن بوده‌اند ولی در اثر جهش‌های تجمع‌یافته در طول زمان، غیرفعال شده‌اند. ژن‌هایی که *tRNA*های کوچک غیر رمزکننده را تولید می‌کنند، درصد کوچکی از ژنوم هستند که بین ۲۰ درصد اینترون‌ها و ۱۵ درصد DNA غیر رمزکننده منحصر به فرد توزیع شده‌اند. بیشتر DNA بین ژنی، DNA تکراری^۳ است و شامل توالی‌هایی می‌باشد که به‌صورت نسخه‌های متعددی درون ژنوم وجود دارند. به‌طور شگفت‌آوری، حدود ۷۵٪ این DNA تکراری (۴۴٪ از کل ژنوم انسان)، از واحدهایی به‌نام قطعات قابل جابه‌جایی و توالی‌های مرتبط به آنها تشکیل شده است.

قطعات قابل جابه‌جایی و توالی‌های مرتبط

یوکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها هر دو قطعاتی از DNA دارند که می‌تواند از قسمتی از ژنوم به قسمت دیگر حرکت کند. این قطعات به‌عنوان قطعات ژنتیکی قابل جابه‌جایی^۴ یا به‌طور ساده‌تر قطعات قابل

1- Rat

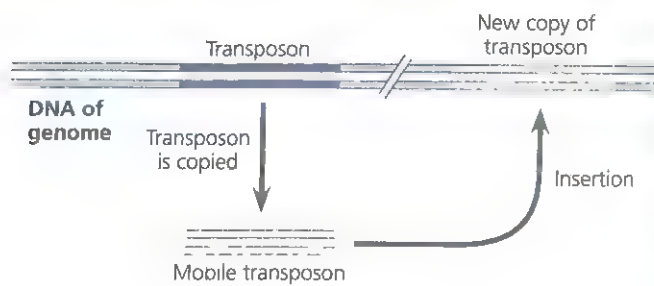
2- Pseudogenes

3- Repetitive DNA

4 - Transposable genetic elements

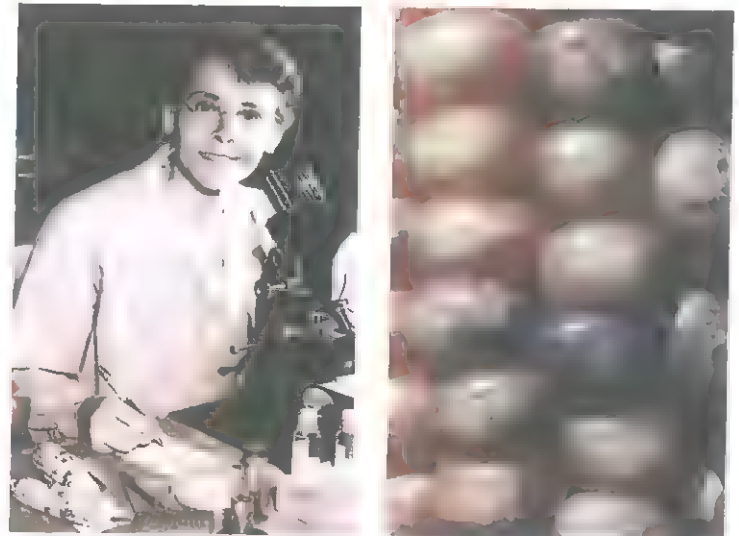
5- Transposable elements

6- Barbara McClintock



◀ **شکل ۹-۲۱ حرکت ترانسپوزون.** حرکت ترانسپوزون‌ها با مکانیسم بریدن و چسباندن یا کپی و چسباندن (که در اینجا نشان داده شده) به یک واسطه DNA دورشته‌ای که به درون ژنوم وارد می‌شود، نیاز دارد.

اگر شکل، مکانیسم بریدن و چسباندن را نشان می‌داد، شکل چه تغییری می‌کرد؟



◀ **شکل ۸-۲۱ تأثیر قطعات قابل جابه‌جایی روی رنگ دانه‌های ذرت.** باربارا مک‌کلینتوک برای اولین بار، وجود قطعات ژنتیکی متحرک را بعد از دیدن تنوع در رنگ دانه‌های ذرت، مطرح نمود.

بیشتر قطعات قابل جابه‌جایی در ژنوم یوکاریوت‌ها از نوع دوم یعنی رترو ترانسپوزون^۲ هستند. این قطعات از طریق یک واسطه RNA که رونوشت از روی DNAی رترو ترانسپوزون می‌باشد، حرکت می‌کنند. رترو ترانسپوزون‌ها همیشه یک کپی در محل اصلی به جای می‌گذارند زیرا آنها در ابتدا به یک واسطه RNA رونویسی می‌شوند (شکل ۱۰-۲۱). برای وارد شدن به محل جدید، واسطه RNA ابتدا به وسیله ترانس کریپتاز معکوس دوباره به DNA تبدیل می‌شود. این آنزیم هم توسط خود رترو ترانسپوزون رمز می‌گردد. بنابراین ترانس کریپتاز معکوس می‌تواند در سلول‌هایی که با رترو ویروس‌ها آلوده نیستند نیز وجود داشته باشد. (در حقیقت، رترو ویروس‌ها که در فصل ۱۹ در مورد آنها صحبت کردیم ممکن است از رترو ترانسپوزون‌ها تکامل پیدا کرده باشند.) یک آنزیم سلولی، ورود DNA حاصل را در محل جدید کاتالیز می‌کند.

توالی‌های مرتبط با قطعات قابل جابه‌جایی

کپی‌های متعددی از قطعات قابل جابه‌جایی و توالی‌های مرتبط به آنها در ژنوم یوکاریوتی پخش شده‌اند. یک واحد مجزا معمولاً صدها تا هزاران جفت‌باز طول دارد و کپی‌های پراکنده آن مشابه‌اند ولی کاملاً با یکدیگر یکسان نیستند. بعضی از این قطعات، قطعات قابل جابه‌جایی هستند که می‌توانند حرکت کنند؛ آنزیم‌هایی که برای حرکت آنها مورد نیاز است می‌تواند توسط هر قطعه قابل جابه‌جایی یا حتی قطعه قابل جابه‌جایی که خود در حال حرکت است رمز شود. بقیه توالی‌های مرتبط حدود ۵۰-۲۵٪ از ژنوم بیشتر پستانداران (شکل ۷-۲۱ را ببینید) و حتی مقادیر بیشتری از ژنوم دوزیستان و بسیاری از گیاهان را تشکیل می‌دهند. در واقع، اندازه

نسل‌های متمادی پیگیری می‌کرد، متوجه تغییر رنگ دانه‌های ذرت شد. این در صورتی امکان داشت که او فرض می‌کرد قطعات ژنتیکی وجود دارند که قادرند از مکان‌های دیگر ژنوم به درون ژن‌های مسئول رنگ دانه‌های ذرت حرکت کنند و بنابراین رنگ این دانه‌ها را تغییر دهند. کشف مک‌کلینتوک با انتقادات زیادی روبه‌رو شد و در آن زمان خیلی مورد قبول قرار نگرفت. اعتبار کارهای دقیق و ایده‌های جدید وی چندین سال بعد، یعنی وقتی که قطعات قابل جابه‌جایی در باکتری‌ها کشف شد و متخصصان ژنتیک میکروبی پایه مولکولی جابه‌جایی را آموختند، مشخص شد. او جایزه نوبل را در سال ۱۹۸۳ در سن ۸۱ سالگی برای تحقیقاتش دریافت کرد.

حرکت ترانسپوزون‌ها و رترو ترانسپوزون‌ها

قطعات قابل جابه‌جایی یوکاریوت‌ها دو نوع‌اند. نوع اول ترانسپوزون‌ها^۱ هستند که به وسیله یک واسطه DNA در طول ژنوم حرکت می‌کنند. ترانسپوزون‌ها می‌توانند یا از طریق یک مکانیسم «برش و چسباندن» حرکت کنند که قطعه مورد نظر را از محل اصلی جدا می‌کند یا اینکه از طریق مکانیسم «کپی کردن و چسباندن» این کار را انجام دهند. این مکانیسم یک کپی از قطعه را در محل اصلی نگه می‌دارد (شکل ۹-۲۱). هر دو مکانیسم به آنزیمی به نام ترانسپوزاز (Transposase) نیاز دارند که معمولاً به وسیله ترانسپوزون رمز گذاری می‌شود.

با وجود اینکه بسیاری از قطعات قابل جابه‌جایی پروتئین‌هایی را رمز می‌کنند، این پروتئین‌ها فعالیت‌های طبیعی سلولی را انجام نمی‌دهند. بنابراین قطعات قابل جابه‌جایی اغلب در دسته DNA غیررمزگذار، همراه توالی‌های تکراری دیگر قرار می‌گیرند.

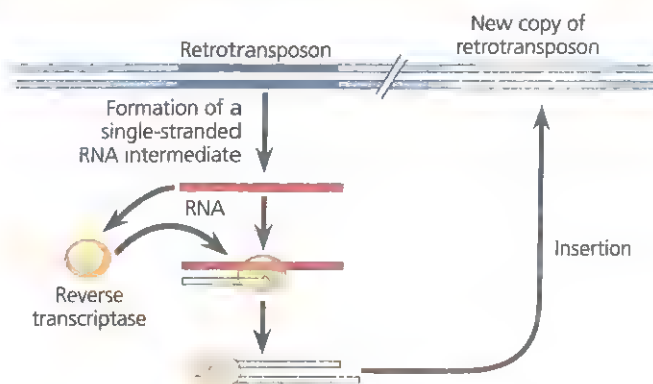
سایر DNAهای تکراری، شامل DNA با توالی ساده

DNA تکراری که مرتبط با قطعات قابل جابه‌جایی نیست ممکن است از اشتباهاتی که در طول همانندسازی یا نوترکیبی DNA صورت می‌پذیرد، منشأ بگیرد. این DNA ۱۵٪ از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهد (شکل ۷-۲۱ را ببینید). حدود یک سوم این DNA (۵٪ از ژنوم انسان) از تکرار قطعات بلند DNA تشکیل می‌شود و هر واحد آن طولی بین ۱۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰ جفت‌باز دارد. به نظر می‌رسد که این قطعات بلند از یک مکان کروموزومی به محل دیگری روی همان کروموزوم یا یک کروموزوم دیگر کپی شده‌اند. برخلاف کپی‌های پراکنده توالی‌های بلند، DNA با توالی ساده^۲ حاوی چندین کپی از توالی‌های کوتاه تکرار شده است. مثال زیر یک نمونه از این توالی‌ها را نشان می‌دهد (فقط یک رشته DNA نمایش داده شده است):

... GTTACGTTACGTTACGTTACGTTAC ...

در این مثال، واحد تکرارشونده (GTTAC) از پنج نوکلئوتید تشکیل شده است. واحدهای تکرارشونده می‌توانند ۵۰۰ نوکلئوتید داشته باشند ولی اغلب همان‌طور که در این مثال دیده می‌شود کم‌تر از ۱۵ نوکلئوتید دارند. زمانی که واحد تکرارشونده ۲ تا ۵ نوکلئوتید داشته باشد مجموعه تکرارها، تکرارهای متوالی کوتاه^۳ یا STR نامیده می‌شوند. ما درباره کاربرد آنالیز STR در تهیه پروفایل‌های ژنتیکی در فصل ۲۰ بحث کردیم. تعداد کپی‌های واحد تکراری می‌تواند از جایی به جای دیگر در یک ژنوم تغییر کند. ممکن است در یک محل چند صد هزار تکرار از واحد GTTAC وجود داشته باشد در حالی که در یک محل دیگر فقط نصف این مقدار تکرار دیده شود. به علاوه، تعداد تکرارها از فردی به فرد دیگر هم متفاوت است. این تفاوت به صورت تنوع پروفایل‌های ژنتیکی در آنالیز STR تظاهر می‌کند. DNAهای با توالی ساده، روی هم ۳٪ از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند.

بیشتر DNA با توالی ساده ژنوم، در تلومرها و سانترومرهای کروموزومی قرار گرفته است. این مسأله مطرح کننده این است که این DNA یک نقش ساختمانی برای کروموزوم‌ها ایفا می‌کند.



◀ شکل ۱۰ ۲۱ حرکت رتروترانسپوزون‌ها. حرکت با شکل‌گیری یک میانجی RNA تکرشته‌ای آغاز می‌شود. مراحل بعدی لزوماً با همان بخش از چرخه همانندسازی رتروویروس یکسان است (شکل ۸-۱۹ را ببینید).

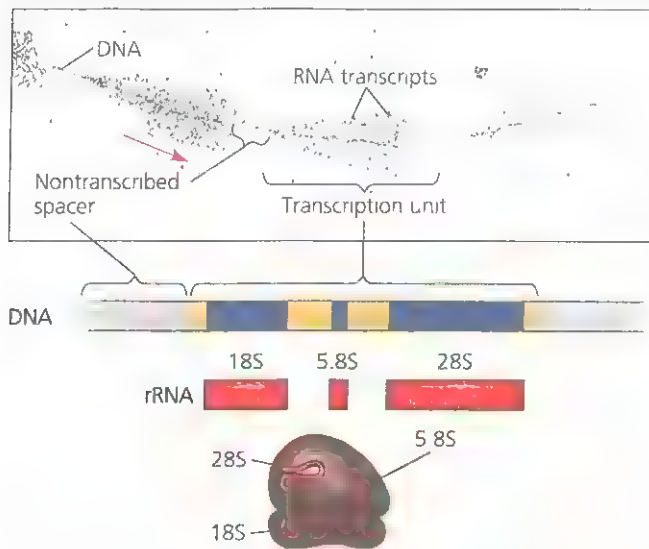
بسیار بزرگ ژنوم برخی گیاهان نه به‌خاطر ژن‌های اضافی بلکه عناصر ترانسپوزونی اضافی است. مثلاً، توالی‌هایی مثل اینها حدود ۸۵ درصد از ژنوم ذرت را تشکیل می‌دهد.

در انسان‌ها و پرمات‌های دیگر، نسبت بزرگی از DNA مرتبط با قطعات قابل جابه‌جایی، از مجموعه‌ای از توالی‌های مشابه به‌نام قطعات آلو^۱ تشکیل می‌شود. این توالی‌ها به تنهایی حدود ۱۰٪ از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند. قطعات آلو حدود ۳۰۰ نوکلئوتید طول دارند و بسیار کوتاه‌تر از بیشتر قطعات قابل جابه‌جایی فعال هستند. این قطعات هیچ پروتئینی را رمز نمی‌کنند. ولی بسیاری از آنها به RNA رونویسی می‌شوند. عملکرد این RNAها هنوز شناخته نشده است.

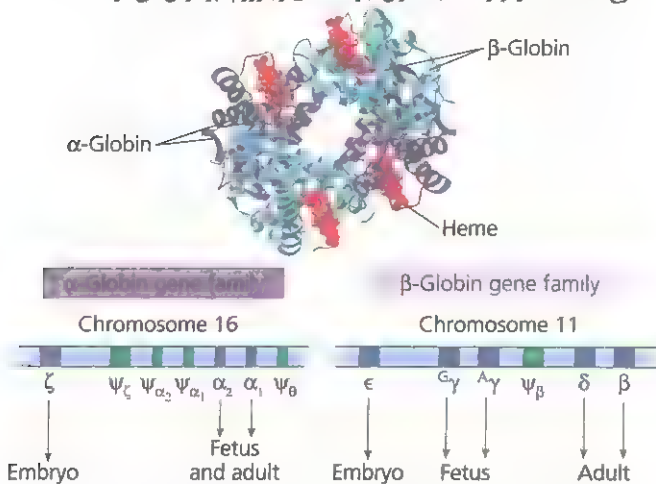
حتی درصد بزرگ‌تری از ژنوم انسان (۱۷٪)، از نوعی رتروترانسپوزون به‌نام LINE-1 یا L1 تشکیل شده است. این توالی‌ها بسیار بلندتر از قطعات آلو هستند، و حدود ۶۵۰۰ جفت‌باز دارند. به‌علاوه، این توالی‌ها سرعت جابه‌جایی کمی دارند. چه چیزی مسئول این سرعت جابه‌جایی کم است؟ تحقیقات جدید وجود توالی‌هایی در L1 را نشان داده است که از فعالیت RNA پلی‌مراز جلوگیری می‌کنند، امری که برای جابه‌جایی ضروری است. یک آنالیز ژنومی دیگر، وجود توالی‌های L1 را درون ۸۰٪ از اینترون‌های ژن‌های انسان نشان داد که مطرح‌کننده این موضوع است که L1 ممکن است در تنظیم بیان ژن نقش داشته باشد. محققان دیگر پیشنهاد داده‌اند که رتروترانسپوزون‌های L1 ممکن است اثراتی روی اختصاصی شدن بیان ژن در نورون‌های درحال تکوین داشته باشند و به تنوع زیادی که در انواع سلول‌های نورونی وجود دارد، کمک می‌کنند (فصل ۴۸ را ببینید).

2- Simple sequence DNA
3- Short tandem repeats

1- *Alu* elements



(a) بخشی از خانواده ژنهای rRNA ریپوزومی. ریزنگار TEM که در فوق دیده می‌شود، سه تا از صدها نسخه واحدهای رونویسی rRNA را در ژنوم سوسمار نشان می‌دهد. هر بخش «پر مانند» به یک واحد منفرد مربوط می‌شود که در حال رونویسی شدن توسط صد مولکول RNA پلیمراز است (نقاط سیاه رنگ در طول DNA) که در حال حرکت از سمت چپ به راست (فلش قرمز رنگ) هستند. رونوشت‌های در حال رشد RNA از DNA بیرون زده‌اند. در نمودار مربوط به یک واحد رونویسی که در زیر TEM دیده می‌شود، ژن‌های سه نوع rRNA (آبی رنگ) با مناطقی که رونویسی شده اما بعداً حذف می‌شوند (زرد رنگ) در نزدیکی همدیگر قرار دارند. یک رونوشت منفرد برای تولید یکی از هر کدام از سه نوع tRNA (قرمز رنگ)، به عنوان جزء کلیدی ریپوزوم، پردازش می‌شود.



(b) خانواده‌های ژنی آلفا و بتا-گلوبین انسانی. هموگلوبین افراد بالغ از دو زیرواحد پلی‌پپتیدی آلفا-گلوبین و دو زیرواحد پلی‌پپتیدی بتا-گلوبین، به‌طوری‌که در مدل مولکولی نشان داده شده، تشکیل شده است. ژن‌های رمز کننده (آبی تیره) آلفا و بتا-گلوبین، همان گونه که در اینجا نمایش داده شده‌اند، متعلق به دو خانواده ژنی هستند. DNA غیر رمز کننده جدا کننده ژن‌های عملکردی در هر خانواده شامل ژن‌های کاذب (Ψ ، سبز رنگ) است که نسخه‌هایی از ژن‌های عملکردی هستند که پروتئین‌های عملکردی تولید نمی‌کنند. ژن‌ها و ژن‌های کاذب به‌وسیله حروف یونانی نامگذاری شده‌اند. برخی از ژن‌ها فقط در رویان یا جنین بیان می‌شوند.

▲ شکل ۱۱-۲۱ خانواده‌های ژنی.

در قسمت a اگر جهت رونویسی با فلش قرمز مشخص نشده بود، چگونه آنرا تعیین می‌کردید؟

DNA موجود در سانترومرها برای جدا شدن کروماتیدها در زمان تقسیم سلولی ضروری است (فصل ۱۲ را ببینید). DNA سانترومری به همراه بقیه DNA با توالی ساده که در جاهای دیگر DNA قرار گرفته‌اند، همچنین ممکن است در هسته اینترفازی به سازماندهی کروماتین کمک کنند. DNA با توالی ساده‌ای که در تلومرها، یعنی در سر کروموزوم‌ها قرار گرفته است، از ازدست رفتن ژن‌ها هنگام کوتاه شدن DNA در هر دور همانندسازی جلوگیری می‌کند (فصل ۱۶ را ببینید). DNA تلومری همچنین به پروتئین‌هایی متصل می‌شود که انتهای کروموزوم‌ها را از تجزیه شدن یا اتصال به دیگر کروموزوم‌ها حفظ می‌کنند.

ژن‌ها و خانواده‌های چندژنی

ما بحث خود را در مورد انواع مختلف توالی‌های DNA در ژنوم‌های یوکاریوتی با نگاهی دقیق‌تر به ژن‌ها به پایان می‌بریم. به یاد آورید که توالی‌های DNA که پروتئین‌ها را رمز می‌کنند، یا به tRNA یا rRNA رونویسی می‌شوند، فقط ۱/۵٪ از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند (شکل ۷-۲۱ را ببینید). اگر اینترون‌ها و توالی‌های تنظیم‌کننده مرتبط با ژن‌ها را هم در نظر بگیریم، کل DNA مرتبط با ژن، چه رمزکننده و چه غیر رمزکننده، ۲۵٪ از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهد. به بیان دیگر، فقط ۶٪ (۱/۵٪ از ۲۵٪) از طول یک ژن معمولی به‌صورت محصول نهایی تظاهر می‌کند.

مانند ژن‌های باکتریایی، بسیاری از ژن‌های یوکاریوتی نیز به‌صورت توالی‌های خاص و تنها در یک کپی در هر مجموعه هاپلوئیدی از کروموزوم‌ها وجود دارند. ولی در ژنوم انسان و ژنوم بسیاری از جانوران و گیاهان دیگر، چنین ژن‌های خاصی کم‌تر از نصف کل DNA رونویسی شوند را تشکیل می‌دهند. بقیه به‌صورت خانواده‌های چندژنی^۱ تظاهر می‌کنند که مجموعه‌هایی از دو یا تعداد بیشتری ژن‌های یکسان یا بسیار شبیه‌هم هستند.

در خانواده‌های چندژنی که از توالی‌های DNA یکسان تشکیل می‌شوند، توالی‌ها معمولاً به‌صورت متوالی دسته‌بندی می‌گردند و محصول نهایی این ژن‌ها rRNA هستند. (البته ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های هیستونی استثنا هستند)، یک مثال از این ژن‌ها، خانواده‌ای از توالی‌های DNA یکسان است که ژن‌های سه تا از بزرگ‌ترین مولکول‌های rRNA را در خود جای می‌دهد (شکل ۱۱-۲۱). این مولکول‌های rRNA از یک واحد رونویسی منفرد رونویسی می‌شوند. این واحد رونویسی صدها تا هزارها بار در یک یا چندین منطقه از ژنوم یک یوکاریوت پرسلولی تکرار می‌شود.

1- Multigene families

۵-۲۱ مضاعف‌شدگی، بازآرایی و جهش DNA به تکامل

ژنوم کمک می‌کنند

اساس تغییر در سطح ژنومی، جهش است، که بیشترین نقش را در تکامل ژنوم ایفا می‌کند. به نظر می‌رسد که ابتدایی‌ترین شکل‌های حیات، حداقل تعداد ژن‌ها را داشتند، یعنی تنها ژن‌هایی که برای زنده ماندن و تولیدمثل ضروری بودند. اگر این مسأله واقعاً وجود داشته باشد، یک جنبهٔ تکامل باید بیشتر شدن اندازهٔ ژنوم و به‌وجود آمدن مادهٔ ژنتیک اضافی باشد که مادهٔ خام را برای تنوع ژنی فراهم کند. در این بخش، در ابتدا توضیح خواهیم داد که چگونه کپی‌های اضافی از همه یا بخشی از ژنوم می‌توانند به‌وجود آیند. سپس در ادامه، فرایندهای بعدی که منجر به تکامل پروتئین‌هایی (یا محصولات RNA) با عملکرد متفاوت می‌شوند را بررسی خواهیم کرد.

همافندسازی کل مجموعهٔ کروموزوم‌ها

یک اتفاق در طول میوز می‌تواند منجر به ایجاد یک یا چند مجموعهٔ کروموزومی اضافی در سلول شود، وضعیتی که تحت عنوان پلی‌پلوئیدی شناخته می‌شود. با وجود اینکه چنین تصادف‌هایی اکثراً کشنده خواهند بود، در موارد نادری تکامل ژن‌ها را تسهیل کرده‌اند. در یک جاندار پلی‌پلوئید، یک مجموعه از ژن‌ها می‌تواند عملکردهای ضروری جاندار را تأمین کند. ژن‌های موجود در یک یا چند مجموعهٔ اضافی، با تجمع جهش‌ها می‌توانند از هم متفاوت شوند. این تفاوت‌ها در صورتی که جاندار حامل آنها زنده بماند و تولیدمثل کند، باقی خواهند ماند. به این صورت، ممکن است ژن‌هایی با عملکرد جدید ظهور پیدا کنند. تا زمانی که یک نسخه از یک ژن ضروری بیان شود، تغییر نسخه دیگر آن می‌تواند پروتئینی با اثر جدید تولید نماید و از این طریق فنوتیپ جاندار تغییر کند. نتیجهٔ تجمع این جهش‌ها ممکن است منشعب شدن یک گونهٔ جدید باشد، همان‌طور که اغلب در گیاهان اتفاق می‌افتد (فصل ۲۴ را ببینید). جانوران پلی‌پلوئید هم وجود دارند ولی بسیار نادرند.

تغییر ساختار کروموزوم

دانشمندان از مدت‌ها پیش می‌دانند که زمانی در ۶ میلیون سال پیش، یعنی وقتی اجداد انسان‌ها و شامپانزه‌ها به‌صورت دو گونه از هم جدا شدند، ترکیب دو تا از کروموزوم‌های اجدادی در ردهٔ انسانی منجر به ایجاد عدد هاپلوئید متفاوتی در انسان‌ها ($n=23$) و شامپانزه‌ها ($n=24$) شد. الگوی نواریندی در کروموزوم‌های رنگ شده اذعان دارد که نسخه‌های اجدادی کروموزوم‌های ۱۲ و ۱۳

وجود کپی‌های متعدد از این واحد رونویسی rRNA به سلول‌ها کمک می‌کند تا به‌سرعت میلیون‌ها ریبوزومی را که برای پروتئین‌سازی فعال مورد نیاز است، تولید کنند. رونوشت اولیه تجزیه می‌شود تا سه مولکول rRNA حاصل شود. این سه rRNA سپس با پروتئین‌ها و یک نوع rRNA دیگر (5S rRNA) ترکیب می‌شوند تا زیرواحدهای ریبوزومی را شکل دهند.

مثال‌های کلاسیک خانواده‌های چندژنی که از ژن‌های غیریکسان تشکیل شده‌اند، دو خانوادهٔ خویشاوند از ژن‌های رمزکنندهٔ گلوبین‌ها هستند، یعنی گروهی از پروتئین‌ها که شامل زیرواحدهای پلی‌پپتیدی α و β هموگلوبین می‌باشند. یک خانواده، که در انسان‌ها روی کروموزوم ۱۶ قرار گرفته است، شکل‌های مختلف α -گلوبین را رمز می‌کند. دیگری که روی کروموزوم ۱۱ می‌باشد اشکال β -گلوبین را رمز می‌نماید (شکل ۱۱b-۲۱). اشکال مختلف هر زیرواحد گلوبین در زمان‌های متفاوت در طول نمو جاندار بیان می‌شوند و هموگلوبینی ایجاد می‌کنند که به‌طور کارآمدی در محیط‌های مختلفی که جانور در حال تکوین در آن قرار می‌گیرد، عمل کند. برای مثال در انسان‌ها، اشکال رویانی و جنینی هموگلوبین، تمایل اتصال بیشتری نسبت به اشکال بالغ برای اکسیژن دارند و انتقال کافی اکسیژن از مادر به جنین را تضمین می‌کنند. همچنین ژن‌های کاذب متعددی در خانواده‌های ژن گلوبین یافت شده است.

طرز آرایش ژن‌ها در خانواده‌های ژنی به زیست‌شناسان ایده‌هایی در مورد تکامل ژنوم‌ها داده است. در قسمت بعدی، بعضی از فرایندهایی که ژنوم گونه‌های مختلف را در طول زمان‌های تکاملی شکل داده است، بررسی خواهیم کرد.

پرسش‌های بحث ۴-۲۱

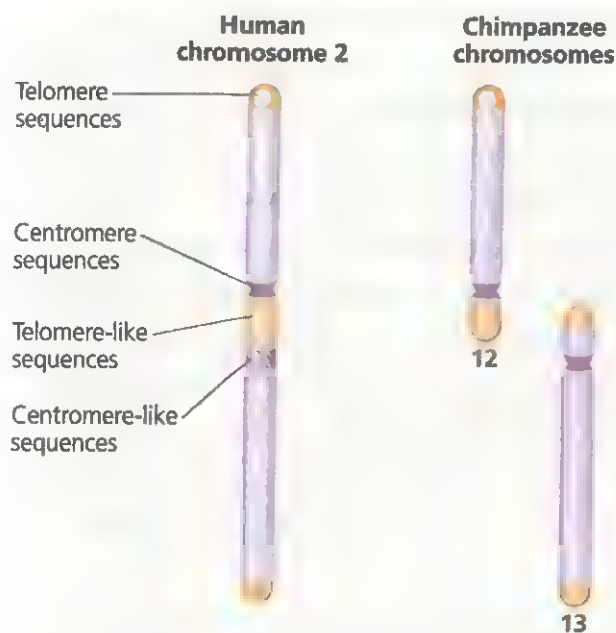
۱. در مورد ویژگی‌های ژنوم پستانداران که آنها را از ژنوم پروکاریوت‌ها بزرگ‌تر کرده است، بحث کنید.
۲. کدام یک از سه مکانیسم توصیف شده در شکل‌های ۹-۲۱ و ۱۰-۲۱ نسخه‌ای تولید می‌کنند که علاوه بر مکان جدید، در مکان اولیه و اصلی خود نیز باقی بمانند؟
۳. در مورد تفاوت‌های سازماندهی خانوادهٔ ژنی rRNA و خانوادهٔ ژنی گلوبین بحث کنید. برای هر یک توضیح دهید که چگونه وجود این خانواده‌های ژنی برای جاندار سودمند خواهد بود.
۴. **ارتباط دهید** هر کدام از قطعات DNA در بالای شکل ۸-۱۸ را به یک ناحیه از نمودار دایره‌ای شکل ۷-۲۱ اختصاص دهید. برای ملاحظهٔ پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمهٔ A مراجعه کنید.

به ما امکان می‌دهند تا فرایندهای تکاملی که کروموزوم‌ها را شکل داده‌اند و احتمالاً منجر به گونه‌زایی شده‌اند، استنباط کنیم. توالی‌یابی و آنالیز کروموزوم ۲ انسان در سال ۲۰۰۵ شاهد و مدرک بسیار قدرتمندی برای الگویی است که توصیف کرده‌ایم (شکل ۱۲a-۲۱).

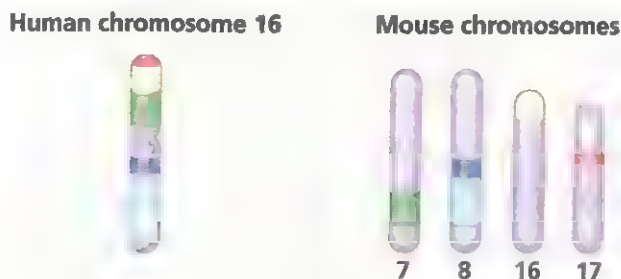
در یک مطالعه دیگر، محققان توالی DNA هر کروموزوم انسانی را با تمام توالی ژنومی موش مقایسه کردند. شکل ۱۲b-۲۱ نتایج این مقایسه را برای کروموزوم ۱۶ انسانی نشان می‌دهد. قطعات ژنی بزرگی از این کروموزوم در چهار کروموزوم موش یافت می‌شود که نشان می‌دهد ژن‌های هر قطعه در طول تکامل دودمان‌های موش و انسان در کنار هم بودند.

با انجام یک آنالیز مقایسه‌ای مشابه بین کروموزوم‌های انسانی و شش گونه پستاندار دیگر، محققان توانستند تاریخچه تکاملی بازآرایی کروموزومی را در این هشت گونه بازسازی کنند. آنها چندین مضاعف‌شدگی و واژگونی در قطعات بزرگی از کروموزوم‌ها یافتند که نتیجه اشتباهات در طول نوترکیبی میوزی بودند. در طی این اشتباهات، DNA دچار شکستگی شده و قطعات به‌طور نادرست دوباره به هم متصل می‌شوند. به نظر می‌رسد سرعت این رخدادها حدود ۱۰۰ میلیون سال قبل بیشتر شده باشد، یعنی زمانی که دایناسورهای بزرگ منقرض شدند و گونه‌های پستاندار به سرعت افزایش یافتند. این هم‌زمانی واضح، جالب توجه است زیرا به نظر می‌رسد که بازآرایی کروموزومی به تشکیل گونه‌های جدید کمک کرده است. با وجود اینکه امکان دارد دو موجود با آرایش کروموزومی متفاوت جفت‌گیری کنند و فرزند تولید نمایند، فرزند حاصل دو مجموعه کروموزومی غیرمساوی خواهد داشت که باعث می‌شود میوز ناکارآمد یا حتی غیرممکن باشد. بنابراین بازآرایی کروموزومی ایجاد دو جمعیت می‌کند که نمی‌توانند به‌طور موفقیت‌آمیز با یکدیگر زادآوری کنند و این مسأله یک مرحله از راهی است که از آنها دو گونه مجزا می‌سازد. (در مورد این مسأله در فصل ۲۴ بیشتر خواهید آموخت).

به‌طور غیرمنتظره‌ای، همین مطالعه الگویی در ارتباط با علوم پزشکی را آشکار ساخت. آنالیز نقاط شکست کروموزومی مرتبط با بازآرایی نشان داد که این نقاط به‌طور تصادفی توزیع نشده بودند، بلکه مناطق خاصی بودند که بارها و بارها مورد استفاده قرار گرفته بودند. مکان تعدادی از این «نقاط داغ» بازآرایی، با مکان بازآرایی‌های کروموزومی موجود در ژنوم انسان که با بیماری‌های مادرزادی در ارتباط بودند، مطابقت داشت. البته محققان در حال جستجوی مناطق دیگری هستند که ممکن است با بیماری‌هایی که هنوز شناخته نشده‌اند، ارتباط داشته باشند.



(a) کروموزوم‌های انسان و شامپانزه جایگاه توالی‌های شبه تلومر و شبه سانترومر در کروموزوم شماره ۲ انسان (چپ) با آنچه در تلومرهای کروموزوم‌های ۱۲ و ۱۳ و سانترومر کروموزوم ۱۳ شامپانزه (راست) وجود دارد، مطابقت می‌کند. این واقعیت بیانگر این موضوع است که کروموزوم‌های ۱۲ و ۱۳ در اجداد انسان به صورت انتها به انتها به هم چسبیده و کروموزوم ۲ انسان امروزی را ایجاد کرده‌اند. سانترومر کروموزوم ۱۲ اجدادی در کروموزوم ۲ انسانی به صورت عملکردی و کارا باقی‌مانده است، در حالی که سانترومر دیگر که از کروموزوم ۱۳ آمده است اینچنین نیست (کروموزوم‌های ۱۲ و ۱۳ شامپانزه به ترتیب به صورت ۲a و ۲b دوباره نامگذاری شده‌اند).



(b) کروموزوم‌های انسان و موش. توالی‌های بسیار مشابه DNA مربوط به بلوک‌های بزرگ کروموزوم ۱۶ انسان (مناطق رنگی این نمودار) روی کروموزوم‌های ۷، ۸، ۱۶ و ۱۷ موش نیز یافت شده‌اند. براین اساس، توالی DNA در هر بلوک، از زمانی که از یک جد مشترک مشتق شده‌اند، در رده‌های انسان و موش با همدیگر باقی مانده‌اند.

◀ شکل ۱۲-۲۱ بلوک‌های مشابه از توالی‌ها روی کروموزوم‌های پستانداران.

شامپانزه امروزی به صورت انتها به انتها به هم چسبیده و کروموزوم ۲ را در اجداد رده انسان ایجاد کرده‌اند. با انفجار اطلاعات در مورد توالی‌های ژنومی، ما امروزه می‌توانیم ساختار کروموزومی بسیاری از گونه‌های مختلف را بسیار دقیق‌تر با هم مقایسه کنیم. این اطلاعات

جدید، جابه‌جا شده و قسمتی از آن ممکن است توسط ماشین همانندسازی، بدون همانندسازی رد شده یا اینکه دوبار به‌عنوان الگو، همانندسازی شود. در نتیجه، قسمتی از DNA حذف می‌شود یا مضاعف می‌گردد. می‌توان تصور کرد که چنین خطاهایی چگونه ممکن است در مناطق دارای تکرار، مانند DNA با توالی ساده که قبلاً شرح داده شد، رخ دهند. تعداد واحدهای تکرار شده متفاوت در DNA با توالی ساده در یک محل خاص، که برای آنالیز STR مورد استفاده قرار می‌گیرد، ممکن است به علت خطاهایی مانند این باشد. شواهدی مبنی بر این یافت شده است که کراسینگ اور نابرابر و لغزندگی رشته الگو در طول همانندسازی DNA که منجر به مضاعف‌شدگی ژن‌ها می‌شوند، ممکن است در به‌وجود آمدن خانواده‌های چندژنی نقش داشته باشند.

تکامل ژن‌های دارای عملکرد مرتبط: ژن‌های گلوبین انسانی

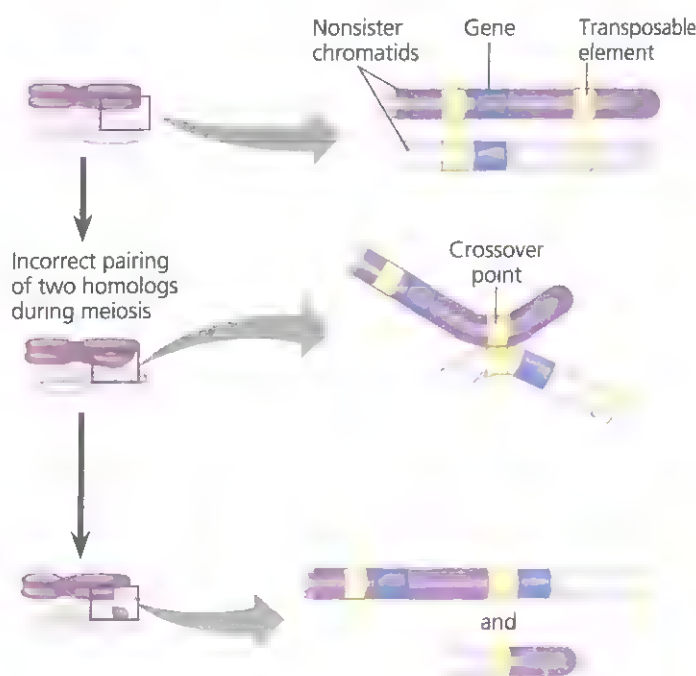
مضاعف‌شدگی ژن‌ها ممکن است باعث تکامل ژن‌های دارای عملکرد مشابه، مانند خانواده‌های ژنی α گلوبین و β -گلوبین شود (شکل ۱۱۱-۲۱ را ببینید). یک مقایسه بین توالی‌های ژنی موجود در یک خانواده چند ژنی، ممکن است ترتیب ظهور ژن‌ها را نشان دهد. این روش درباره تاریخچه تکاملی ژن‌های گلوبین نشان می‌دهد که همگی آنها از یک ژن گلوبین اجدادی مشترک منشأ گرفته‌اند. این ژن اجدادی دچار مضاعف‌شدگی شده و سپس ژن‌های α -گلوبین و β -گلوبین اجدادی، حدود ۵۰۰-۴۵۰ میلیون سال قبل، از آن مشتق شده‌اند (شکل ۱۴-۲۱). هرکدام از این ژن‌ها بعداً چندین بار مضاعف شده و این کپی‌ها به ترتیب از یکدیگر واگرایی یافتند و نتیجه اینها، ایجاد خانواده‌های ژنی امروزی است. در حقیقت، ژن گلوبین اجدادی مشترک، پروتئین ماهیچه‌ای متصل‌شونده به اکسیژن، یعنی میوگلوبین و پروتئین گیاهی یعنی لگ‌هموگلوبین را هم ایجاد کرده است. این دو پروتئین به‌صورت مونومر فعالیت می‌کنند و ژن‌هایشان جزء «ابرخانواده گلوبین» محسوب می‌شود.

بعد از رخدادهای مضاعف‌شدگی، تفاوتی که بین ژن‌های مجموعه گلوبین وجود دارد، بدون شک ناشی از جهش‌هایی است که در طول نسل‌های بسیار، در کپی‌های ژنی تجمع یافتند. مدلی که امروزه وجود دارد این است که عملکرد ضروری توسط یک پروتئین α -گلوبین که برای مثال توسط یک ژن تولید می‌شود، تأمین می‌گردید، درحالی‌که کپی‌های دیگر ژن α -گلوبین جهش‌های تصادفی مختلفی را در خود انباشته کردند. احتمالاً بعضی از جهش‌ها اثر منفی روی جاندار داشته‌اند درحالی‌که بعضی دیگر هیچ اثری ایجاد نکرده‌اند. تعداد کمی از این جهش‌ها هم

مضاعف‌شدگی و واگرایی مناطق به اندازه ژن^۱ در DNA

خطاهای میوزی همچنین می‌توانند منجر به مضاعف‌شدن مناطق کروموزومی شوند که کوچک‌تر از آن چیزی هستند که تاکنون بحث کردیم. این مناطق شامل قطعاتی با طول یک ژن منفرد هستند. برای مثال، کراسینگ اور نابرابر در طول پروفاز I میوز می‌تواند یک کروموزوم با حذف و یک کروموزوم با مضاعف‌شدگی در یک ژن خاص ایجاد کند. همان‌طور که در شکل ۱۳-۲۱ نشان داده شده است، قطعات قابل جابه‌جایی در ژنوم ممکن است مناطقی به‌وجود آورند که در آنها کروماتیدهای غیرخواهری کراس اور انجام دهند، حتی در صورتی که توالی‌های همولوگ‌شان به‌درستی در یک راستا قرار نگرفته باشند.

به‌علاوه، لغزندگی^۲ هم ممکن است در طول همانندسازی DNA رخ دهد، به‌طوری‌که رشته الگو نسبت به رشته مکمل



شکل ۱۳-۲۱ مضاعف‌شدن ژن به علت کراسینگ اور نابرابر. یکی

از مکانیسم‌هایی که در آن ژن (یا هر قطعه دیگر DNA) ممکن است مضاعف شود، نوترکیبی در طول میوز، بین کپی‌های قطعات قابل جابه‌جایی موجود در دو طرف ژن است. چنین نوترکیبی بین کروماتیدهای غیرخواهری کروموزوم‌های همتا، یک کروماتید با دو کپی از ژن و یک کروماتید بدون کپی از ژن ایجاد می‌کند.

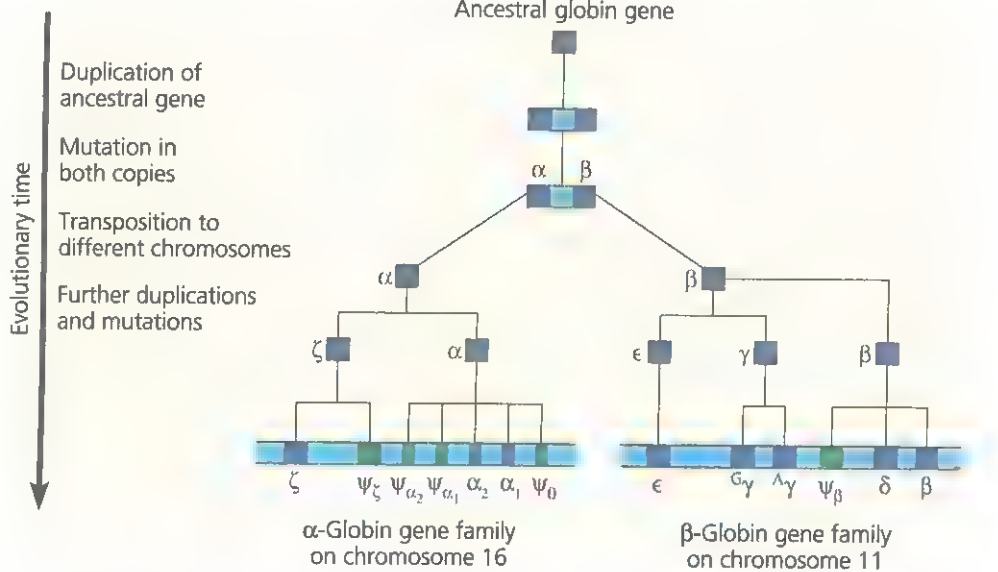
ارتباط دهید: چگونگی رخداد کراسینگ اور را در شکل ۱۱-۱۳ بررسی کنید. در بخش میانی شکل فوق، خطی از میان اجزایی که باعث ایجاد کروماتید بالایی در بخش پایینی شکل می‌شوند رسم کنید. از رنگ‌های متفاوتی برای انجام همین کار روی سایر کروماتیدها استفاده کنید.

1- Gene- sized

2- Slippage

تکامل ژنهای دارای عملکرد جدید

در طول تکامل خانوادههای ژنی گلوبین، مضاعف شدن ژن و انشعابات بعدی، اعضای برای این مجموعه به وجود آورده است که محصولات پروتئینی شان، عملکردهای مشابهی دارند (انتقال اکسیژن). برعکس، یک کپی از یک ژن مضاعف شده ممکن است دچار تغییراتی شود که یک محصول پروتئینی با عملکرد کاملاً متفاوت برای آن ایجاد کند. ژنهای لیزوزیم و α -لاکتآلبومین، مثالهای خوبی برای این مورد هستند.



شکل ۱۴ ۲۱ مدلی برای تکامل خانوادههای ژنی α - گلوبین و β - گلوبین از یک ژن گلوبین اجدادی مشترک.

مناطق سبزرنگ، ژنهای کاذب هستند. توضیح دهید این ژنها چگونه بعد از مضاعف شدن ظهور پیدا کرده اند.

جدول ۲-۲۱ درصد شباهت در توالی آمینواسیدی پروتئینهای گلوبین انسانی

		α -Globins		β -Globins		
		α	ζ	β	γ	ϵ
α -Globins	α	—	58	42	39	37
	ζ	58	—	34	38	37
	β	42	34	—	73	75
β -Globins	γ	39	38	73	—	80
	ϵ	37	37	75	80	—

عملکرد محصول پروتئینی را به نحو سودمندی برای جاندار در یک مرحله خاص از زندگی تغییر داده اند، بدون اینکه عملکرد پروتئین برای حمل اکسیژن را اساساً از بین برده باشند. احتمالاً انتخاب طبیعی روی این ژنهای تغییر یافته عمل کرده و باعث تثبیت آنها در جمعیت شده است.

تشابه توالیهای آمینواسیدی پلیپپتیدهای α -گلوبین و β -گلوبین مختلف، از مدل مضاعف شدن و جهش ژن حمایت می کند (جدول ۲-۲۱). برای مثال، توالیهای آمینواسیدی β -گلوبینها به یکدیگر بسیار شبیه ترند تا به توالیهای α -گلوبین. وجود ژنهای کاذب متعدد در میان ژنهای گلوبین عملکردی، شواهد بیشتری به نفع این مدل ارائه می کند (شکل ۱۱b-۲۱ را ببینید). جهشهای تصادفی در این «ژنها» در طول دوره تکامل، عملکرد آنها را از بین برده است.

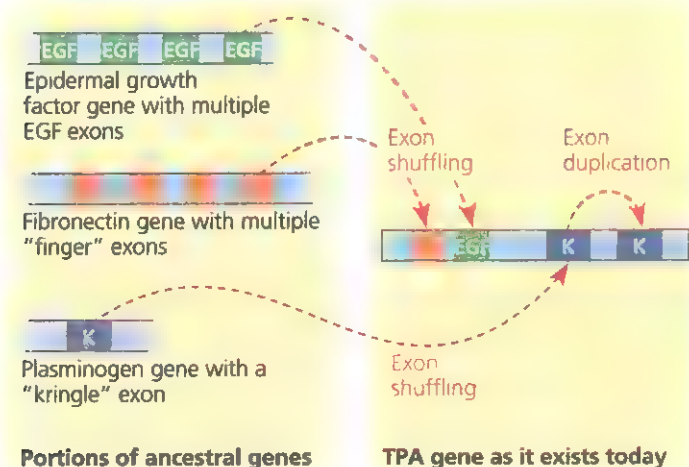
لیزوزیم، آنزیمی است که جانوران را در مقابل ابتلا به عفونت های باکتریایی، از طریق هیدرولیز کردن دیواره سلولی باکتری ها، محافظت می کند. α -لاکتآلبومین یک پروتئین غیر آنزیمی است که در تولید شیر در پستانداران نقش دارد. این دو پروتئین در توالیهای آمینواسیدی و ساختار سه بعدی خود تقریباً مشابه هستند. هر دو ژن در پستانداران وجود دارند، در حالی که فقط ژن لیزوزیم در پرندگان یافت می شود. این یافته ها نشان می دهد، زمانی بعد از اینکه دودمان های پستانداران و پرندگان از هم جدا شدند، ژن لیزوزیم در رده پستانداران دچار یک مضاعف شدن شد ولی این اتفاق در دودمان پرندگان نیافتاد. پس از آن یک کپی از ژن لیزوزیم به ژنی که α -لاکتآلبومین را رمز می کرد، تکامل یافت، پروتئینی که یک عملکرد کاملاً متفاوت داشت.

بازآرایی قسمت های مختلف ژنها: مضاعف شدن اگزونها و بر خوردن اگزونها

بازآرایی توالی های DNA موجود در ژنها نیز به تکامل ژنوم کمک کرده است. وجود اینترون ها در بیشتر ژن های یوکاریوت های پرسلولی، احتمالاً تکامل پروتئین های سودمند جدید را، از طریق تسهیل مضاعف شدن یا جابه جایی اگزونها در ژنوم، تسریع کرده است. از فصل ۱۷ به یاد آورید که یک اگزون اغلب یک دمین، یعنی یک قسمت ساختاری یا عملکردی مجزا در یک پروتئین را رمز می کند.

قطعات قابل جابه‌جایی با توالی‌های مشابه که در کل ژنوم پراکنده شده‌اند، از طریق فراهم کردن مناطق هم‌تا برای کراسینگ اور، نوترکیبی را بین کروموزوم‌های متفاوت تسهیل می‌نمایند. احتمالاً بیشتر چنین تغییراتی زیان‌آور هستند و باعث جابه‌جایی‌های کروموزومی و تغییرات دیگر در ژنوم می‌شوند که ممکن است برای جاندار کشنده باشند. ولی در طول دوره تکامل، گاهی چنین نوترکیبی‌هایی برای جانداران، سودمند واقع شده است. (البته برای اینکه تغییر قابل توارث باشد، باید در سلول‌هایی رخ دهد که به گامت تبدیل می‌شوند.)

حرکت قطعات قابل جابه‌جایی، همچنین می‌تواند عواقب مستقیمی داشته باشد. برای مثال، اگر یک قطعه قابل جابه‌جایی به وسط یک توالی رمزکننده پروتئین «بپرد»، از رونویسی طبیعی آن ژن جلوگیری خواهد کرد. اگر یک قطعه قابل جابه‌جایی وارد یک توالی تنظیم‌کننده شود، این جابه‌جایی ممکن است باعث افزایش یا کاهش تولید یک یا چند پروتئین گردد. جابه‌جایی، هر دو اثر ذکر شده را روی ژن‌های رمزکننده آنزیم‌های سازنده رنگیزه در دانه‌های ذرت مک‌کلینتوک، اعمال کرده بود. درحالی‌که چنین تغییراتی معمولاً زیان‌آورند، در طولانی‌مدت، بعضی از آنها ممکن است با ایجاد فواید مهم، سودمند باشند.



◀ **شکل ۱۵-۲۱** تکامل یک ژن جدید به وسیلهٔ بُر خوردن اگزون‌ها. اختلاط اگزون‌ها احتمالاً اگزون‌های ژن‌های اجدادی فاکتور رشد اپیدرمی، فیبرونکتین و پلاسمینوژن (چپ) را به ژن تکامل یافتهٔ فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی، TPA (راست)، منتقل کرده است. ترتیبی که این اتفاقات افتاده‌اند، ناشناخته است. مضاعف‌شدگی اگزون K از ژن پلاسمینوژن بعد از انتقالش می‌تواند مسئول وجود دو کپی از این اگزون در ژن TPA باشد. هر نوع اگزون یک ژن خاص از پروتئین TPA را رمز می‌کند.

وجود قطعات قابل جابه‌جایی در اینترون‌ها، چگونه فرایند اختلاط اگزون‌ها را تسهیل کرده است؟



قبلاً دیده‌ایم که کراسینگ اور نابرابر در طول میوز می‌تواند منجر به مضاعف شدن یک ژن روی یک کروموزوم و از دست رفتن آن در کروموزوم هم‌تا شود (شکل ۱۳-۲۱ را ببینید). در یک فرایند مشابه، یک اگزون خاص در یک ژن ممکن است روی یک کروموزوم مضاعف شود و در دیگری حذف گردد. ژنی که اگزون مضاعف را دارد، پروتئینی با یک کپی اضافی از آن ژن خواهد داشت. این تغییر در ساختار پروتئین می‌تواند عملکرد آن را از طریق افزایش پایداری آن، افزایش توان آن در اتصال به یک مادهٔ خاص یا تغییر بعضی ویژگی‌های دیگر، تقویت کند. معدودی از ژن‌های رمزکنندهٔ پروتئین، کپی‌های متعدد از اگزون‌های مرتبطی دارند که احتمالاً از مضاعف‌شدگی منشأ گرفته و سپس منشعب شده‌اند. ژنی که پروتئین کلاژن ماتریکس خارج سلولی را رمز می‌کند، مثال خوبی در این زمینه است. کلاژن یک پروتئین ساختاری با یک توالی آمینواسیدی بسیار تکرارشونده است که ناشی از الگوی تکراری اگزون‌ها در ژن کلاژن می‌باشد.

همچنین می‌توانیم مخلوط شدن اگزون‌های متفاوت را درون یک ژن یا بین دو ژن غیرآلی، در نتیجهٔ خطاهای نوترکیبی میوزی، تصور کنیم. این فرایند که بُر خوردن اگزون^۱ نامیده می‌شود، می‌تواند پروتئین‌های جدید با عملکردهای جدید تولید کند. به‌عنوان یک مثال، ژن فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی (TPA) را در نظر بگیرید. پروتئین TPA یک پروتئین خارج سلولی است که به کنترل لخته شدن خون کمک می‌کند. این پروتئین چهار ژن از سه نوع دارد که هر یک توسط یک اگزون رمز می‌شوند؛ یک اگزون در دو کپی وجود دارد. از آنجایی‌که هر نوع از این اگزون‌ها در پروتئین‌های دیگر هم یافت می‌شوند، احتمال دارد ژن TPA از طریق اختلاط و مضاعف شدن متعدد اگزون‌ها ایجاد شده باشد (شکل ۱۵-۲۱).

قطعات قابل جابه‌جایی چگونه به تکامل ژنوم کمک می‌کنند
وجود قطعات قابل جابه‌جایی به‌عنوان کسر بزرگی از بعضی ژنوم‌های یوکاریوتی، مطرح‌کنندهٔ این ایده است که این قطعات نقش مهمی در شکل دادن ژنوم، در طول دورهٔ تکامل ایفا کرده‌اند. این قطعات از راه‌های مختلفی می‌توانند به تکامل ژنوم کمک کنند. آنها می‌توانند نوترکیبی را تقویت کنند، ژن‌های سلولی یا قطعات کنترلی را تخریب نمایند یا اینکه کل ژن یا اگزون‌های منفرد را به مکان‌های جدیدی انتقال دهند.

۶-۲۱ مقایسه توالی‌های ژنومی، سرخ‌هایی از تکامل و

تکوین به دست می‌دهد

یک محقق، وضعیت کنونی زیست‌شناسی را به دوره اکتشافات در قرن ۱۵، بعد از پیشرفت‌های اساسی در جهت‌یابی و ساخت کشتی‌های سریع‌تر، شبیه می‌داند. در ۲۵ سال اخیر، پیشرفت‌های سریعی را در توالی‌یابی ژنوم و جمع‌آوری اطلاعات، تکنیک‌های جدید برای ارزیابی فعالیت ژن در کل ژنوم و راه‌کارهای مناسب برای درک چگونگی عملکرد ژن‌ها و محصولات‌شان با یکدیگر در سیستم‌های پیچیده، دیده‌ایم. ما واقعاً در آستانه ورود به جهان جدیدی هستیم.

مقایسه ژنوم گونه‌های مختلف، اطلاعات زیادی را درباره تاریخچه تکاملی حیات، از زمان‌های بسیار دور تا امروز، آشکار می‌کند. به‌طور مشابهی، اطلاعات مقایسه‌ای ژنتیکی که تکوین جنینی را در گونه‌های مختلف مورد هدف قرار می‌دهند، شروع به روشن کردن مکانیسم‌هایی کرده‌اند که این تنوع عظیم را در اشکال حیات که امروزه وجود دارد، ایجاد کرده‌اند. در قسمت آخر این فصل، بررسی خواهیم کرد که از این دو راه‌کار چه آموخته‌ایم.

مقایسه ژنومها

هرچه توالی‌های ژنی و ژنوم دو گونه به هم نزدیک‌تر باشد، این دو گونه از نظر تاریخچه تکاملی به هم نزدیک‌ترند. مقایسه ژنوم گونه‌های بسیار نزدیک، رخداد‌های تکاملی جدیدتر را آشکار می‌کند، در حالی که مقایسه ژنوم گونه‌های با نسبت بسیار دور، تاریخچه تکاملی نیاکان را برای ما روشن می‌کند. در هر دو مورد، آموختن ویژگی‌های مشترک یا متفاوت گروه‌ها، تصور ما را از تکامل اشکال حیات و فرایندهای زیستی روشن‌تر خواهد ساخت. همان‌طور که در فصل ۱ آموختید، ارتباط تکاملی بین گونه‌ها می‌تواند با نموداری به شکل درخت نمایش داده شود، به‌طوری‌که هر شاخه آن انشعاب دو دودمان مختلف را مشخص می‌نماید. شکل ۱۶-۲۱ ارتباط تکاملی بعضی گروه‌ها و گونه‌هایی را که در مورد آنها بحث خواهیم کرد، نشان می‌دهد. ابتدا مقایسه گونه‌های با ارتباط دور را در نظر خواهیم گرفت.

مقایسه گونه‌های با نسبت دور

آنالیز کردن ژن‌هایی که مشابه باقی مانده‌اند، یعنی همان ژن‌های به‌شدت حفظ‌شده^۱ در گونه‌های با نسبت دور، می‌تواند به روشن شدن ارتباط تکاملی گونه‌هایی که در زمان‌های بسیار دور از

طی جابه‌جایی، یک قطعه قابل جابه‌جایی ممکن است یک ژن یا گروهی ژن را به مکان جدیدی در ژنوم انتقال دهد. این مکانیسم احتمالاً مسئول ایجاد مکان ژن‌های α -گلوبین و β -گلوبین روی کروموزوم‌های متفاوت انسانی است. در فرایندی مشابه، یک اگزون‌ها مربوط به یک ژن ممکن است با مکانیسمی مشابه اختلاط اگزون‌ها در نوترکیبی، وارد یک ژن دیگر شود. برای مثال، ممکن است یک اگزون از طریق جابه‌جایی وارد اینترون یک ژن رمزکننده پروتئین شود. اگر اگزون وارد شده در رونوشت RNA، در طول پیرایش RNA باقی بماند، پروتئینی که ساخته می‌شود، یک دُمین اضافی خواهد داشت که ممکن است یک عملکرد جدید برای پروتئین مذکور ایجاد نماید.

آشکارا، تمام فرایندهایی که در این بخش مورد بحث قرار گرفت اغلب اثرات زیان‌آوری ایجاد می‌کنند که ممکن است کشنده باشند یا اینکه هیچ اثری ایجاد نکنند. در تعداد کمی از موارد، تغییرات کوچک سودمندی ممکن است رخ دهد. در طول نسل‌های بسیار، نتیجه تنوع ژنتیکی، ایجاد ماده خام ارزشمندی برای انتخاب طبیعی بوده است. انشعاب ژن‌ها و محصولات‌شان، فاکتور مهمی برای تکامل گونه‌های جدید است. بنابراین، تجمع تغییرات در ژنوم هر گونه، مدارکی از تاریخچه تکاملی آن در اختیار قرار می‌دهد. برای خواندن این پیشینه باید قادر باشیم، تغییرات ژنتیکی را تشخیص دهیم. مقایسه ژنوم گونه‌های مختلف اجازه این کار را به ما می‌دهد و دانسته‌های ما را در مورد تکامل ژنوم‌ها افزایش داده است. در مورد این موضوعات در مبحث آخر بیشتر می‌آموزید.

پرسش‌های مبحث ۵-۲۱

۱. سه مثال از خطاهای فرایندهای سلولی که منجر به مضاعف‌شدگی DNA می‌شوند را شرح دهید.
۲. توضیح دهید چگونه اگزون‌های متعدد در ژن‌های EGF و فیبرونکتین اجدادی که در شکل ۱۵-۲۱ (چپ) نشان داده شده‌اند، ظاهر گشته‌اند؟
۳. سه روشی که قطعات قابل جابه‌جایی به‌وسیله آنها به تکامل ژنوم کمک می‌کنند، کدام‌ها هستند؟
۴. **چه می‌شد اگر ؟** در سال ۲۰۰۵، دانشمندان ایسلندی اعلام کردند، یک واژگونی کروموزومی بزرگ در ۲۰٪ از افراد اروپای شمالی یافته‌اند و اشاره نمودند، زنان ایسلندی که این واژگونی را دارند به‌طور واضحی، فرزندان بیشتری نسبت به زنان بدون این واژگونی دارا هستند. انتظار دارید در مورد فراوانی این واژگونی در جمعیت ایسلندی در نسل‌های بعدی چه اتفاقی بیفتد؟

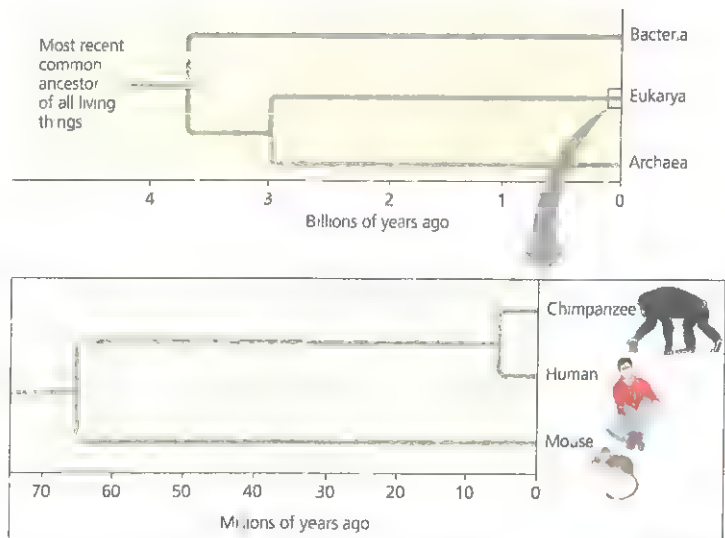
برای ملاحظه پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمه A مراجعه کنید

گونه می‌باشد. همان‌طور که قبلاً اشاره کردیم این ارتباط نزدیک به ما اجازه می‌دهد تا از ژنوم توالی‌یابی‌شده کامل یک گونه، به‌عنوان چارچوبی برای سرهم کردن توالی ژنومی گونه بسیار نزدیک آن، استفاده کنیم. برای مثال، محققان با استفاده از ژنوم توالی‌یابی‌شده انسان، توانستند ژنوم شامپانزه را سریعاً توالی‌یابی کنند.

انشعاب اخیر دو گونه با نسبت نزدیک، زمینه‌ساز تعداد تفاوت‌های ژنی کم در این دو گونه است. بنابراین تفاوت‌های ژنتیکی مشخص می‌توانند به آسانی به تفاوت‌های فنوتیپی بین دو گونه نسبت داده شوند. یک کاربرد جالب این نوع آنالیز، مقایسه ژنوم انسان با ژنوم شامپانزه، موش، رت و پستانداران دیگر است. یافتن ژن‌های مشترک در تمام این گونه‌ها و نبود آنها در گونه‌های غیرپستاندار، ایده‌هایی در مورد ژن‌های لازم برای ایجاد یک پستاندار به ما می‌دهد. درحالی‌که یافتن ژن‌های مشترک در شامپانزه و انسان و نبود آنها در جوندگان، باید مطالبی در مورد پرمات‌ها را برای ما آشکار کند. و البته مقایسه ژنوم انسان و شامپانزه به ما کمک می‌کند که سؤالی را که در ابتدای فصل پرسیدیم پاسخ دهیم: چه اطلاعات ژنومی، یک انسان یا یک شامپانزه را می‌سازد؟

یک آنالیز از ترکیب کلی ژنوم انسان و شامپانزه، یعنی دو گونه‌ای که تصور می‌شود فقط حدود ۶ میلیون سال قبل از هم جدا شده باشند (شکل ۱۶-۲۱ را ببینید)، بعضی تفاوت‌های کلی را آشکار می‌سازد. با در نظر گرفتن تفاوت‌های موجود در یک تک‌باز، این دو ژنوم فقط در ۱/۲٪ با هم متفاوتند. ولی وقتی محققان قسمت‌های بلندتری از دو DNA را مقایسه نمودند، ۲/۷٪ تفاوت در این دو ژنوم یافتند که به علت اضافه شدن‌ها یا حذف قطعات بزرگ‌تر در هر یک از این دو گونه بود؛ بسیاری از اضافه شدن‌ها، مضاعف‌شدگی یا DNA تکراری بودند. در حقیقت، یک سوم مضاعف‌شدگی‌های انسان در ژنوم شامپانزه وجود ندارد و بعضی از این مضاعف‌شدگی‌ها مربوط به مناطق مرتبط به بیماری‌های انسانی است. قطعات آلو بیشتری در ژنوم انسان نسبت به ژنوم شامپانزه وجود دارد. به‌علاوه، ژنوم شامپانزه کپی‌های متعددی از پروویروس‌های رتروویرال دارد که در ژنوم انسان وجود ندارند. تمام این مشاهدات ایده‌هایی درباره نیروهایی که این دو ژنوم را در دو مسیر جداگانه قرار داده است، به دست می‌دهند، ولی دانسته‌های ما هنوز کامل نیستند. به‌علاوه، ما نمی‌دانیم چگونه این تفاوت‌ها مسئول ویژگی‌های بسیار متفاوت این دو گونه هستند.

برای کشف اساس تفاوت‌های فنوتیپی بین دو گونه، زیست‌شناسان درحال مطالعه ژن‌های خاص و انواعی از ژن‌ها که در انسان‌ها و شامپانزه‌ها متفاوتند، می‌باشند و این ژن‌ها را با



شکل ۱۶-۲۱ ارتباط تکاملی سه قلمرو حیات. این نمودار درختی، انشعاب باکتری‌ها، آرکی‌باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها را نشان می‌دهد. قسمتی از دودمان یوکاریوت‌ها در پایین گسترش داده شده است و انشعاب جدیدتر سه گونه پستاندار مورد بحث در این فصل را نشان می‌دهد.

هم مشتق شده‌اند، کمک کند. در حقیقت، مقایسه توالی ژنومی کامل باکتری‌ها، آرکی‌باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها، نشان می‌دهد که این سه گروه بین ۲ تا ۴ میلیارد سال قبل، انشعاب پیدا کرده‌اند و به‌شدت از این تئوری حمایت می‌کند که این سه گروه، قلمروهای اصلی حیات هستند (شکل ۱۶-۲۱ را ببینید).

مطالعات ژنومی مقایسه‌ای، علاوه بر ارزشی که در زیست‌شناسی تکاملی دارند، به ما کمک می‌کنند تا اعتبار تحقیقاتی که روی جانداران مدل، برای افزایش دانسته‌های ما از زیست‌شناسی عمومی و زیست‌شناسی انسانی انجام می‌شوند را تأیید کنیم. به‌طور عجیبی، ژن‌هایی که در زمان‌های بسیار دور تکامل پیدا کردند، هنوز ممکن است در گونه‌های دور، مشابه باشند. برای مثال، بسیاری از ژن‌های مخمر به بسیاری از ژن‌های بیماری‌زای انسانی شباهت زیادی دارند، به‌طوری‌که محققان عملکرد این ژن‌های بیماری‌زا را از روی مطالعه هم‌تای مخمری‌شان استنباط کرده‌اند. این شباهت شدید منشأ مشترک این دو گونه با نسبت دور را تأیید می‌کند.

مقایسه گونه‌های با نسبت نزدیک

ژنوم دو گونه با نسبت نزدیک، به نظر می‌رسد که به‌طور مشابهی سازماندهی شده باشند و این به علت انشعاب اخیر این دو

کردند (شکل ۱۶-۲۱ را ببینید) و ۸۵٪ از ژن‌هایشان مشترک است. از این تشابه ژنتیکی می‌توان در سایر مطالعات اختلالات ژنتیکی انسان، استفاده نمود. اگر محققان اندام یا بافتی را که در یک اختلال ژنتیکی خاص آسیب می‌بیند، بشناسند می‌توانند ژن‌هایی را که در این مکان‌ها بیان می‌شوند، با استفاده از آزمایش روی موش‌ها، جستجو کنند.

تحقیقات دیگری نیز در حال انجامند تا مطالعات ژنتیکی را به بسیاری از گونه‌های میکروبی دیگر، پرمات‌های دیگر و گونه‌های منشعب‌شده در درخت زندگی که نادیده گرفته شده‌اند، گسترش دهند. این مطالعات دانسته‌های ما را درباره تمام جنبه‌های زیست‌شناسی، از جمله سلامت، بوم‌شناسی و تکامل، به حداکثر خواهند رساند.

مقایسه ژنوم‌ها در یک گونه

یک جنبه دیگر از مطالعات، که پایه توانایی ما در آنالیز ژنوم‌هاست، افزایش دانسته‌های ما از طیف تنوع ژنتیکی در انسان‌ها می‌باشد. از آنجایی که تاریخچه گونه انسانی بسیار کوتاه (احتمالاً ۲۰۰۰۰۰ سال) است، مقدار تنوع DNA در بین انسان‌ها، نسبت به سایر گونه‌ها کم‌تر می‌باشد. اکثر تنوع موجود در انسان‌ها به نظر می‌رسد که از نوع پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs) که در فصل ۲۰ شرح داده شد) باشد و معمولاً از طریق توالی‌یابی DNA آشکار می‌گردد. در ژنوم انسان، SNPها به‌طور میانگین یک‌بار در هر ۱۰۰ تا ۳۰۰ جفت‌باز اتفاق می‌افتند. دانشمندان تاکنون مکان چندین میلیون SNP را در ژنوم انسان یافته‌اند و در حال کشف تعداد بیشتری نیز هستند.

علاوه بر این جستجو، آنها تنوع‌های دیگری را نیز یافته‌اند که شامل واژگونی‌ها، حذف‌ها و مضاعف‌شدگی‌ها می‌باشد. شگفت‌آورترین کشف مربوط به تعداد متغیر نسخه‌ها (CNVs) بوده است، لوکوسی که برخی افراد، نسبت به شکل استاندارد آن که دو نسخه است (یکی در هر همتا)، دارای یک یا چندین نسخه از یک ژن خاص یا یک ناحیه ژنتیکی هستند. CNVها از مناطقی از ژنوم که به صورت غیر ثابت در میان جمعیت مضاعف و یا حذف شده‌اند، به‌وجود می‌آیند. مطالعه سال ۲۰۱۰ روی چهل نفر بیش از ۸۰۰۰ CNV، که حدود ۱۳٪ ژن‌های ژنوم را شامل می‌شود، را پیدا کرد؛ و این CNVها شاید فقط جزء کوچکی از تمام آنچه هست باشند. از آنجا که این متغیرها در بردارنده قطعات بسیار بزرگ‌تر DNA نسبت به نوکلئوتیدهای واحد در SNPها هستند، به نظر می‌رسد که پیامدهای فنوتیپی بیشتری داشته باشند و نقش مهمی در بیماری‌ها و ناهنجاری‌های پیچیده بازی می‌کنند. حداقل، وقوع بالای تعداد متغیر نسخه، مفهوم و معنای عبارت «ژنوم طبیعی انسان» را به شک می‌اندازد.

همتاهايشان در پستانداران ديگر مقايسه مي‌کنند. اين روش تعدادی از ژن‌ها را مشخص کرده است که ظاهراً در انسان‌ها نسبت به شامپانزه یا موش، سریع‌تر تغییر پیدا می‌کنند. بین این ژن‌ها، ژن‌های مقاومت در برابر مالاریا و توپیرکلوزیس و حداقل یک ژن تنظیم‌کننده اندازه مغز قرار دارد. وقتی ژن‌ها را براساس عملکردشان دسته‌بندی کنیم، ژن‌هایی که به نظر می‌رسد سریع‌تر تکامل پیدا می‌کنند، آنهایی هستند که فاکتورهای رونویسی را رمز می‌کنند. این یک خبر جالب توجه است، زیرا فاکتورهای رونویسی، بیان ژن را تنظیم می‌کنند و بنابراین نقش کلیدی در هدایت کلی برنامه ژنتیکی دارند.

یک فاکتور رونویسی که به نظر می‌رسد ژن آن در دودمان انسان دچار تغییر سریع شده است *FOXP2* نام دارد. شواهد متعددی وجود دارد که مطرح می‌کنند، ژن *FOXP2* در صداسازی مهره‌داران نقش دارد. جهش در این ژن می‌تواند باعث نقایص شدید گفتاری و زبانی در انسان شود. به‌علاوه، ژن *FOXP2* در مغز سهره خط‌دار، زمانی که این پرندگان در حال آموختن آوازهایشان هستند، بیان می‌شود. ولی احتمالاً قوی‌ترین شواهد از مطالعه جوزف باکس‌بام^۱ و همکارانش حاصل شده است. آنها در این مطالعه، ژن *FOXP2* را در موش از کار انداختند و فنوتیپ حاصل را بررسی نمودند (شکل ۱۷-۲۱). موش جهش‌یافته هموزیگوت، مغز ناقصی داشت و نمی‌توانست صداسازی طبیعی را انجام دهد. موش‌هایی هم که یک کپی معیوب از ژن را داشتند، مشکلات اساسی در صداسازی نشان دادند. این نتایج از این ایده که محصول ژن *FOXP2*، ژن‌های مسئول صداسازی را فعال می‌کند، حمایت می‌کنند.

برای بسط این تحلیل، گروه تحقیقاتی دیگری اخیراً ژن *FOXP2* را در موش با یک نسخه «انسانی‌شده»، که در انسان و شامپانزه در دو آمینواسید با هم تفاوت دارند، جابه‌جا کردند. تغییر دو آمینواسید در انسان نسبت به شامپانزه باعث ایجاد توانایی تکلم در انسان می‌شود. اگرچه موش‌ها عموماً سالم بودند، صداسازی‌های دقیقاً متفاوتی داشتند و تغییراتی در سلول‌های مغزی در مدارهای مرتبط با تکلم در مغز انسان را نشان دادند.

داستان ژن *FOXP2* یک نمونه عالی در این مورد است که چگونه راه‌کارهای مختلف، یکدیگر را در آشکار ساختن یک پدیده زیستی مهم کامل می‌کنند. آزمایشی که در شکل ۱۷-۲۱ توضیح داده شده است، از موش به‌عنوان مدلی از انسان استفاده می‌کند زیرا انجام این‌گونه آزمایش‌ها روی انسان غیراخلاقی و غیرعملی است. موش‌ها و انسان‌ها حدود ۶۵/۵ میلیون سال قبل از هم انشعاب پیدا

تمقیق

شکل ۲۱-۱۲

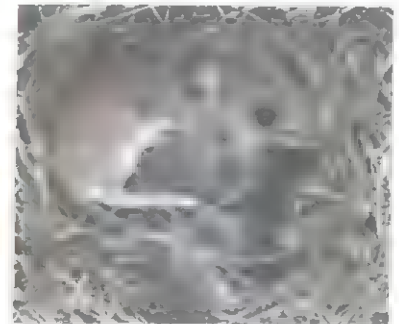
عملکرد ژن *FOXP2* که در رده انسانی به سرعت در حال تکامل است، چیست؟

آزمایش: چندین سری از شواهد، از نقش ژن *FOXP2* در تکوین گفتار و زبان در انسان و صداسازی در سایر مهره‌داران، حمایت می‌کنند. در سال ۲۰۰۵، جوزف باکس‌بام و همکارانش در دانشگاه پزشکی مونت سینای و مجموعه‌ای مؤسسات دیگر، آزمایشی برای تشخیص عملکرد ژن *FOXP2* طراحی کردند. آنها از موش به‌عنوان مدل استفاده کردند چون می‌توان زن‌ها را به راحتی در آن غیرفعال کرد. موش‌ها جز مهره‌دارانی هستند که صدا تولید می‌کنند (موش‌ها از امواج فراصوت برای انتقال استرس استفاده می‌کنند). محققان از روش‌های مهندسی ژنتیک برای ایجاد موش‌هایی که یکی یا هر دو کپی ژن *FOXP2* آنها غیرفعال شده بود، استفاده کردند.

Wild type: two normal copies of *FOXP2*

Heterozygote: one copy of *FOXP2* disrupted

Homozygote: both copies of *FOXP2* disrupted



سپس فنوتیپ این سه موش باهم مقایسه کردند. دو ویژگی که مورد بررسی قرار گرفتند اناتومی مغز و صداسازی است.

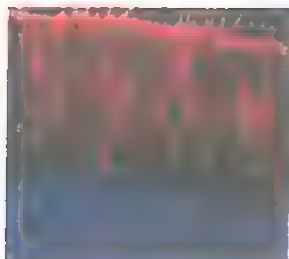
آزمایش ۱: محققان برش‌های نازکی از مغز تهیه کرده و آنها را با عواملی رنگ‌آمیزی نمودند که امکان مشاهده آناتومی مغز را در میکروسکوپ فلورسانس فراهم می‌کرد.

آزمایش ۲: محققان هر نوزاد تازه به دنیا آمده را از مادرش جدا کردند و تعداد سوت‌های فراصوتی را که تولید می‌کرد ضبط نمودند.

نتایج:

آزمایش ۱: غیرفعال‌سازی هر دو کپی ژن *FOXP2* باعث ایجاد ناهنجاری‌های مغزی شد که در آن، سلول‌ها سازماندهی خود را از دست می‌دادند. اثرات فنوتیپی روی مغز هتروزایگوت‌ها، با یک کپی ژن غیرفعال، شدت کمتری داشت.

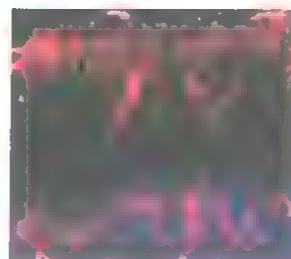
آزمایش ۲: غیرفعال شدن هر دو کپی ژن *FOXP2* باعث حذف صداسازی فراصوتی در پاسخ به استرس شد. اثرات روی صداسازی در هتروزایگوت‌ها هم شدید بود.



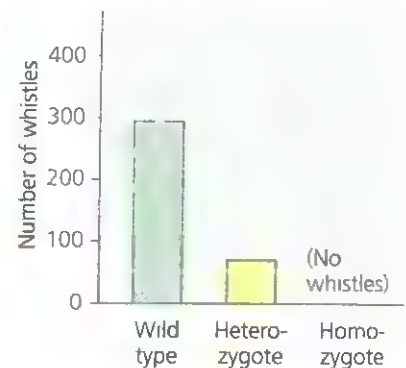
Wild type



Heterozygote



Homozygote



نتیجه‌گیری:

FOXP2 نقش اساسی در تکوین سیستم‌های ارتباطی در موش‌ها دارد. این نتایج، شواهد حاصل از مطالعات روی موش‌ها و انسان‌ها را تقویت کرده و از این فرضیه که *FOXP2* در گونه‌های متفاوت به‌طور مشابهی عمل می‌کند، حمایت می‌نماید.

مسئله: W. Shu et al., Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the *Foxp2* gene, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102: 9643-9648 (2005).

چه می‌شود اگر؟

از آنجایی که نتایج از نقش *FOXP2* در صداسازی موش حمایت می‌کنند، ممکن است فکر کنید که پروتئین *FOXP2* انسانی نقش کلیدی در تنظیم گفتار انسان داشته باشد. اگر توالی‌های آمینواسیدی نوع طبیعی و جهش‌یافته ژن *FOXP2* انسانی و نوع طبیعی پروتئین *FOXP2* در شامپانزه را داشته باشید، این سؤال را چگونه بررسی خواهید کرد؟ از مقایسه این توالی‌ها با توالی پروتئین *FOXP2* موش چه ایده‌های جدیدی به‌دست خواهید آورد؟

ژنوم دو آفریقایی از جوامع متفاوت توالی‌یابی شد Archbishop Desmond Tuta، وکیل مدافع حقوق تمدن آفریقای جنوبی و عضو قبیله بانту (Bantu)، پرجمعیت‌ترین قبیله

CNVها، SNPها و گوناگونی‌های DNA تکراری مثل تکرارهای متوالی کوتاه یا STRها برای مطالعه تکامل انسان به عنوان مارکرهای ژنتیکی بسیار مفید خواهند بود. در سال ۲۰۱۰،

است. این تشابه حتی در سازماندهی این ژن‌ها هم وجود دارد: ژن‌های مهره‌داران که همولوگ ژن‌های هومئوتیک در مگس سرکه هستند، همان آرایش کروموزومی را حفظ کرده‌اند (شکل ۱۸-۲۱). توالی‌های حاوی هومئوباکس همچنین در ژن‌های تنظیم‌کننده یوکاریوت‌های دارای نسبت بسیار دور مانند گیاهان و مخمرها، یافت شده‌اند. ما از این تشابهات می‌توانیم نتیجه بگیریم که توالی‌های DNA هومئوباکس، بسیار زود در تاریخچه حیات تکامل پیدا کرده‌اند و آن‌قدر برای جانداران با ارزش بودند که در جانوران و گیاهان، برای صدها میلیون سال، تقریباً بدون تغییر باقی مانده‌اند.

ژن‌های هومئوتیک در جانوران ژن‌های هاکس^۴ نامیده شدند که خلاصه ژن‌های حاوی «هومئوباکس» می‌باشد، زیرا ژن‌های هومئوتیک اولین ژن‌هایی بودند که این توالی‌ها در آنها یافت شدند. سایر ژن‌های حاوی هومئوباکس نیز بعداً کشف شدند که البته به‌عنوان ژن‌های هومئوتیک عمل نمی‌کنند. یعنی به‌صورت مستقیم بر هویت قسمت‌های بدن کنترل ندارند. به‌هرحال، بیشتر این ژن‌ها حداقل در جانوران در ارتباط با نمو هستند که قدمت آنها و اهمیت اساسی آنها را در این فرایند مطرح می‌کند. برای مثال در دروزوفیلا، هومئوباکس‌ها نه تنها در ژن‌های هومئوتیک، بلکه در ژن قطبیت تخم بی‌کوئید^۵ (فصل ۱۸ را ببینید)، بسیاری از ژن‌های بندزایی و ژن تنظیم‌کننده اصلی برای تکوین چشم هم وجود دارند.

محققان کشف کرده‌اند که هومئودمین کد شده با هومئوباکس، قسمتی از پروتئین است که در زمانی که این پروتئین به‌عنوان یک تنظیم‌کننده رونویسی عمل می‌کند، به DNA متصل می‌شود. شکل هومئودمین به آن اجازه می‌دهد تا به هر قطعه DNA متصل شود و خودش به تنهایی قادر نیست که یک توالی اختصاصی را انتخاب کند. بنابراین، دُمین‌های دیگر در پروتئین حاوی هومئودمین که تنوع بیشتری هم دارند، تعیین می‌کنند که پروتئین کدام ژن‌ها را تنظیم کند. تعامل بین این دُمین‌ها به همراه سایر فاکتورهای رونویسی، به پروتئین حاوی هومئودمین این امکان را می‌دهد تا افزاینده‌های خاصی را در DNA شناسایی کند. پروتئین‌های دارای هومئودمین احتمالاً از طریق تنظیم رونویسی ژن‌های مربوط به نمو، تکوین را کنترل می‌کنند و قادرند که این ژن‌ها را خاموش یا روشن نمایند. در جنین دروزوفیلا و سایر گونه‌های جانوری، ترکیب‌های مختلفی از ژن‌های هومئوباکس در قسمت‌های مختلف جنین فعالند. این بیان انتخابی ژن‌های تنظیم‌کننده، که در زمان‌ها و مکان‌های مختلف متفاوت است، اساس تشکیل قالب جاندار می‌باشد.

در آفریقای جنوبی، و Gubi، یک صید جمع‌کن از جامعه Khoisan در نامبیا، کم‌جمعیت‌ترین جامعه آفریقایی که شاید گروهی انسانی با قدیمی‌ترین رده شناخته شده باشد. همان‌طوری که انتظار می‌رفت، مقایسه این دو فرد با هم پرده از تفاوت‌های زیادی برداشت. سپس آنالیزی برای مقایسه مناطق رمزگردان پروتئینی در ژنوم Gubi با ژنوم سه عضو دیگر جامعه Khoisan (هم‌تبار Bushman ها) ساکن نامبیا ترتیب داده شد. این چهار ژنوم، نسبت به تفاوت ژنوم یک اروپایی و یک آسیایی، مشخصاً دارای تفاوت‌های بسیار بیشتری بودند. این اطلاعات تنوع بسیار گسترده‌ای را در میان ژنوم آفریقایی‌ها روشن ساخت. توسعه این روش به ما در پاسخ به سؤالات مهمی دربارهٔ اختلافات بین جوامع انسانی و مسیرهای مهاجرتی جوامع انسانی در طول تاریخ کمک خواهد کرد.

مقایسه فرایندهای تکوینی

زیست‌شناسان رشتهٔ تکوینی-تکاملی^۱ یا *evo-devo*، فرایندهای نمو جانداران پرسرلوی مختلف را مقایسه می‌کنند. هدف آنها فهمیدن چگونگی تکامل این فرایندها است و اینکه چگونه تغییر این فرایندها می‌تواند ویژگی‌های موجود را تغییر دهد یا منجر به ایجاد موجودات جدید شود. با ظهور تکنیک‌های مولکولی و سیل اخیر اطلاعات ژنومی، ما متوجه شده‌ایم که ژنوم گونه‌های مرتبط، حتی با اشکال بسیار متفاوت، تفاوت‌های کمی در توالی‌های ژنی و تنظیم ژن خود دارند. کشف اساس مولکولی این تفاوت‌ها به ما کمک می‌کند تا پایهٔ ایجاد شکل‌های متفاوت و بی‌شمار حیات که در این کره زندگی می‌کنند را درک کنیم.

حفظ همه‌جانبه ژن‌های مربوط به نمو در بین جانوران مختلف

در فصل ۱۸، دربارهٔ ژن‌های هومئوتیک در دروزوفیلا که هویت بندهای بدنش را مشخص می‌کنند، آموختید (شکل ۲۰-۱۸ را ببینید). آنالیز مولکولی ژن‌های هومئوتیک در دروزوفیلا نشان داده است که همگی آنها یک توالی ۱۸۰ نوکلئوتیدی به نام هومئوباکس^۲ دارند که یک هومئودمین^۳ ۶۰ آمینواسیدی را در پروتئین رمز می‌نماید. یک توالی نوکلئوتیدی یکسان یا بسیار شبیه، در ژن‌های هومئوتیک بسیاری از بی‌مهرگان و مهره‌داران کشف شده است. این توالی‌ها در انسان و مگس سرکه بسیار مشابهند به‌طوری‌که یک محقق، مگس‌های سرکه را «انسان‌های کوچک بالدار» خطاب کرده

1- Evolutionary developmental biology (evo-devo)

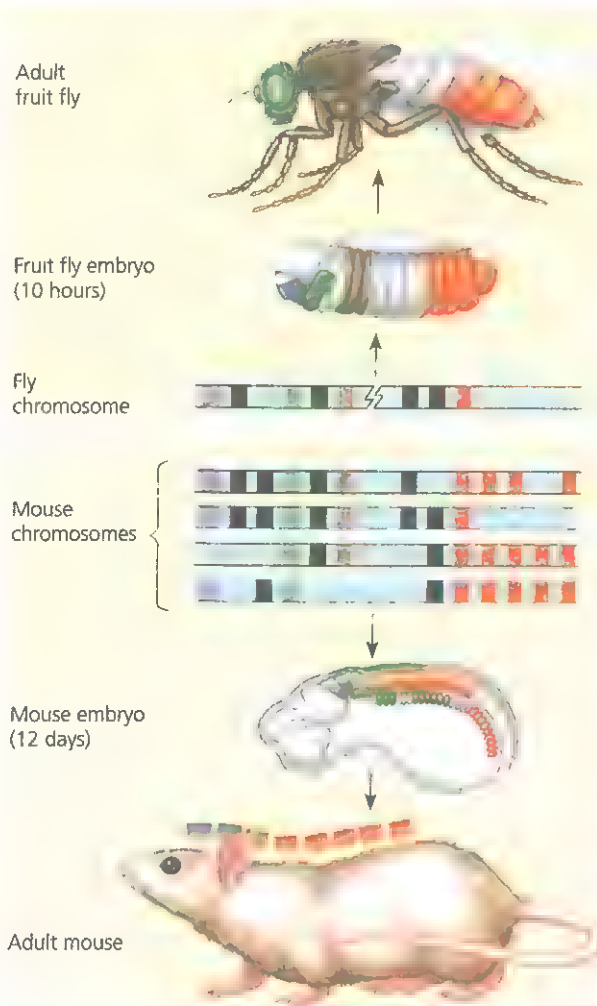
2- Homeobox

3- Homeodomain

4- Hoxgenes

5- Bicoid

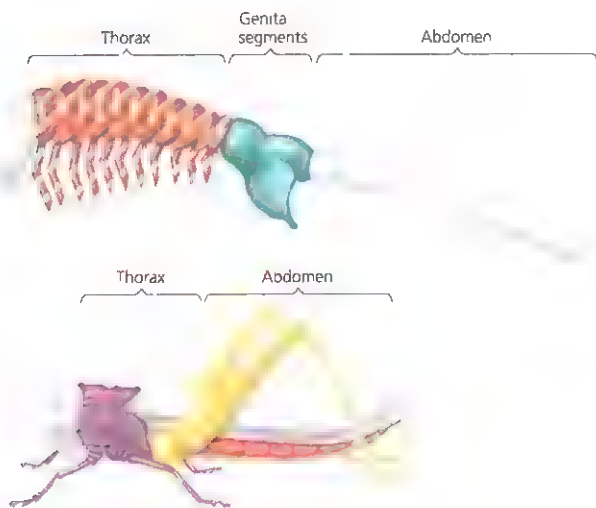
توالی‌های تنظیم‌کننده ژن‌های خاص باعث تغییر در الگوهای بیان ژن می‌شوند که می‌توانند باعث بروز تغییرات اساسی در شکل بدن گردند. برای مثال، الگوهای متفاوت در بیان ژن‌های هاکس در طول محور بدن در حشرات و سخت‌پوستان می‌تواند تنوع در تعداد قطعات حامل پا را در این حیوانات بندبند توضیح دهد (شکل ۱۹-۲۱). به علاوه، تحقیقات جدید مطرح می‌کنند که یک محصول ژن هاکس یکسان ممکن است اثرات غیریکسانی در گونه‌های مختلف داشته باشد و ژن‌های جدید یا همان ژن‌ها را در سطح بالاتر یا پایین‌تر روشن نماید. در موارد دیگر، ژن‌های مشابه، فرایندهای تکوین بسیار متفاوتی را در جانداران مختلف هدایت می‌کنند که نتیجه آن اشکال بدنی متفاوت است. برای مثال، چندین ژن هاکس در مرحله جنینی و لاروی خارپوست دریایی بیان می‌شوند. خارپوست دریایی یک جانور غیربنددار است که ساختار بدنی متفاوتی از حشرات و موش، داراست. خارپوست دریایی بالغ، صدفی به شکل جاسنجاقی دارد که ممکن است آن را روی ساحل دیده باشید. این جاندار جزء جاندارانی است که از مدت‌ها قبل در مطالعات جنین‌شناسی کلاسیک از آن متغیر می‌شده است (فصل ۴۷ را ببینید).



◀ شکل ۱۸ ۲۱ حفظ ژن‌های هومئوتیک در مگس سرکه و موش.

ژن‌های هومئوتیک که شکل قسمت‌های قدامی و خلفی بدن را کنترل می‌کنند، دارای یک توالی خطی یکسان در کروموزوم‌های دروزوفیلا و موش هستند. هر باند رنگی روی کروموزوم‌ها که در اینجا نشان داده شده، یک ژن هومئوتیک را نمایش می‌دهد. در مگس سرکه، تمام ژن‌های هومئوتیک روی یک کروموزوم وجود دارند. موش و سایر پستانداران مجموعه مشابه یا یکسانی از ژن‌ها را روی چهار کروموزوم دارا هستند. رنگ‌ها نشان‌دهنده قسمت‌هایی از رویان‌ها هستند که در آنها این ژن‌ها بیان می‌شوند و قسمت‌هایی از بدن بالغ را ایجاد می‌کنند. تمام این ژن‌ها اساساً در مگس و موش یکسانند، به جز آنهایی که با باند سیاه نشان داده شده‌اند که در دو حیوان کمتر مشابه هستند.

زیست‌شناسان تکوینی متوجه شده‌اند که علاوه بر ژن‌های هومئوتیک، ژن‌های دیگری هم که در تکوین دخیلند، به شدت در گونه‌های مختلف حفظ شده‌اند. این ژن‌ها شامل ژن‌های متعددی هستند که اجزای مسیرهای پیام‌رسانی را کد می‌کنند. این تشابه غیرعادی در ژن‌های تکوینی خاص در جانوران مختلف، یک سؤال در ذهن ایجاد می‌کند: چگونه ژن‌های یکسان می‌توانند در تکوین جانورانی دخیل باشند که اشکال بسیار متفاوتی نسبت به هم دارند؟ مطالعاتی که در حال حاضر در حال انجامند، پاسخ‌هایی برای این سؤال مطرح کرده‌اند. در بعضی موارد، تغییرات کوچک در



◀ شکل ۱۹-۲۱ اثر تفاوت‌ها در بیان ژن هاکس، در سخت‌پوستان و حشرات.

تغییر در الگوی بیان چهار ژن هاکس در طول دوره تکامل رخ داده است. این تغییرات مسئول ایجاد الگوهای بدنی متفاوت در میگوی به‌نام آرتمیا که یک سخت‌پوست است (بالا) و یک ملخ که یک حشره می‌باشد، است. در اینجا مناطق بدن موجود بالغ با رنگ‌های مختلف نشان داده شده‌اند که نشان‌دهنده ژن‌های هاکسی است که تشکیل قسمت‌های خاص بدن را در طول نمو جنینی سازماندهی کرده‌اند. هر رنگ یک ژن هاکسی خاص را نشان می‌دهد.

مقایسهٔ تکوین جانوران و گیاهان

آخرین جد مشترک جانوران و گیاهان احتمالاً یک یوکاریوت تک‌سلولی بوده که صدها میلیون سال قبل زندگی می‌کرده است. بنابراین فرایندهای تکوینی باید به‌صورت مستقل در این دو رده جاندار پرسلولی تکامل پیدا کرده باشند. گیاهان دارای دیواره‌های سلولی سختی هستند که حرکات ریختزایی سلول‌ها و بافت‌ها را که برای جانوران بسیار مهمند، محدود می‌کنند. در عوض، ریختزایی در گیاهان اساساً به اختلاف در صفحات تقسیم سلولی و بزرگ شدن سلول‌ها به‌صورت انتخابی بستگی دارد. (در مورد این فرایندها در فصل ۳۵ خواهید آموخت). ولی با وجود این تفاوت‌ها، جانوران و گیاهان شباهت‌هایی در مکانیسم‌های مولکولی تکوین خود دارند، که میراث منشأ تک‌سلولی مشترک آنها است.

در گیاهان و جانوران، هر دو، تکوین بستگی به آبشاری از فعال‌کننده‌های رونویسی دارد که ژن‌ها را به دقت روشن یا خاموش می‌کنند. برای مثال، مطالعه روی یک گیاه گل‌دار کوچک از خانوادهٔ خردل، به‌نام *آرابیدوپسیس تالیانا*^۱ نشان داده است که ایجاد الگوی شعاعی قسمت‌های گل، همانند ایجاد محور سری - دمی در دروزوفیلا، نیاز به آبشاری از فاکتورهای رونویسی دارد. ژن‌هایی که این فرایندها را هدایت می‌کنند، به‌طور قابل ملاحظه‌ای در گیاهان و جانوران متفاوتند. درحالی‌که تعدادی از ژن‌های تنظیم‌کنندهٔ اصلی در دروزوفیلا، ژن‌های هاکس حاوی هومئوباکس هستند، در *آرابیدوپسیس* این ژن‌ها مربوط به خانوادهٔ کاملاً متفاوتی به‌نام ژن‌های مدز - باکس^۲ می‌باشند. با وجود اینکه ژن‌های حاوی هومئوباکس در گیاهان هم یافت می‌شوند و ژن‌های مدز - باکس در جانوران نیز وجود دارند، هیچ‌یک از این ژن‌ها، همان نقش اساسی را در تکوین در گروه مقابل انجام نمی‌دهند. بنابراین، شواهد مولکولی از این ایده حمایت می‌کند که برنامه‌های تکوینی در جانوران و گیاهان به‌طور جداگانه تکامل پیدا کرده‌اند.

در فصل آخر بخش ژنتیک، آموختید که چگونه مطالعهٔ ترکیب ژنومی و مقایسهٔ ژنوم گونه‌های مختلف، می‌تواند چگونگی تکامل ژنوم‌ها را مشخص کند. به‌علاوه، با مقایسهٔ برنامه‌های تکوینی می‌توانیم یگانگی حیات را در شباهت مکانیسم‌های مولکولی و سلولی دخیل در ایجاد الگوهای بدنی ببینیم، اگرچه ژن‌هایی که تکوین را کنترل می‌کنند ممکن است در جانداران متفاوت باشند. شباهت ژنوم‌ها، دودمان مشترک حیات را در زمین منعکس می‌کند. ولی تفاوت‌ها هم بسیار تعیین‌کننده‌اند زیرا تنوع عظیم جانداران تکامل‌یافته را ایجاد کرده‌اند. در ادامهٔ این کتاب، ما جنبه‌هایی فراتر از سطح مولکول‌ها، سلول‌ها و ژن‌ها را بررسی خواهیم کرد.

پرسش‌های بحث ۶-۲۱

۱. انتظار دارید ژنوم میمون به ژنوم موش نزدیک‌تر باشد یا به ژنوم انسان؟ چرا؟
 ۲. توالی‌های DNAی که هومئوباکس نامیده می‌شوند و به ژن‌های هومئوتیک جانوران کمک می‌کنند تا تکوین را هدایت نمایند، در مگس‌ها و موش‌ها مشترکند. توضیح دهید، چرا با وجود این شباهت، این جانوران بسیار متفاوتند؟
 ۳. **چه می‌شود اگر؟** قطعات آلو در ژنوم انسان‌ها سه‌برابر بیشتر از ژنوم شامپانزه‌ها وجود دارند. فکر می‌کنید این قطعات آلو اضافی چگونه در انسان‌ها پدید آمده‌اند؟ یک نقش که ممکن است این قطعات در انشعاب این دو گونه ایفا کرده باشند، پیشنهاد دهید.
- برای ملاحظهٔ پاسخ‌های پیشنهادی، به ضمیمهٔ A مراجعه کنید.

1- *Arabidopsis thaliana*

2- Mads- box

21

مرور فصل

خلاصه مفاهیم کلیدی

۲۱-۱ راه کارهای جدید، توالی‌یابی ژنوم را سرعت بخشیده‌اند

○ پروژه ژنوم انسان در سال ۱۹۹۰ با یک روش سه مرحله‌ای آغاز شد. در نقشه پیوستگی، ترتیب ژن‌ها و سایر نشانگرهای وراثتی در ژنوم و فاصله نسبی بین آنها، با استفاده از فراوانی‌های نوترکیبی تعیین می‌شود. سپس نقشه فیزیکی از هم‌پوشانی قطعات DNA برای برقراری ترتیب این قطعات و تعیین فاصله آنها برحسب جفت‌باز استفاده می‌کند. در آخر، قطعات مرتب‌شده، توالی‌یابی می‌شوند و توالی کامل ژنومی تهیه می‌گردد.

○ در روش شات‌گان، کل ژنوم به چندین قطعه هم‌پوشان بسیار کوچک بریده شده و توالی‌یابی می‌شود. سپس نرم‌افزار کامپیوتری توالی کامل را سرهم‌بندی می‌کند. اگر اطلاعات نقشه‌یابی در دسترس باشد این سرهم‌کردن توالی‌ها آسان‌تر خواهد بود.

؟ چرا روش شات‌گان کل ژنوم اینقدر با پروژه‌های تعیین توالی مورد است؟

۲۱-۲ دانشمندان از بیوانفورماتیک برای آنالیز ژنوم‌ها و عملکرد آنها استفاده می‌کنند

○ وبسایت‌های اینترنتی، دسترسی متمرکز به پایگاه‌های داده توالی‌های ژنومی، ابزارهای آنالیزی و اطلاعات مرتبط به ژنوم را فراهم می‌کنند.

○ آنالیز کامپیوتری توالی‌های ژنومی به محققان کمک می‌کند تا توالی‌های رمزکننده پروتئین را تشخیص دهند. مقایسه توالی ژن‌های «جدید» با توالی ژن‌های شناخته‌شده در گونه‌های دیگر ممکن است به تشخیص عملکرد این ژن‌ها کمک کند. برای ژنی با فعالیت شناخته‌نشده، غیرفعال‌سازی آزمایشی آن و مشاهده اثرات فنوتیپی ایجادشده می‌تواند ایده‌هایی از عملکرد آن به دست دهد.

○ دانشمندان با استفاده از ابرارهای کامپیوتری بیوانفورماتیک می‌توانند ژنوم‌ها را مقایسه کنند و مجموعه ژن‌ها و پروتئین‌ها را به صورت سیستم‌های کامل مطالعه نمایند (ژنومیکس و پروتئومیکس). این مطالعات شامل آنالیز برهمکنش پروتئین‌ها در مقیاس وسیع هم می‌باشد.

؟ اصلی‌ترین و مهم‌ترین دستاورد پروژه ENCODE (راهبر چیست؟ چرا این پروژه برای سایر گونه‌ها نیز توسعه یافته است؟)

۲۱-۳ ژنوم‌ها از نظر اندازه، تعداد ژن‌ها و تراکم ژن‌ها با یکدیگر متفاوتند

یوکاریوت‌ها	باکتری‌ها	آرکی باکتری‌ها	
بیشتر ۴۰۰۰-۱۰ Mb، ولی تعداد کمی، بسیار بزرگتر هستند	بیشتر ۶-۱ Mb هستند		اندازه ژنوم
۵۰۰۰-۴۰۰۰۰	۱۵۰۰-۷۵۰۰		تعداد ژن‌ها
کم‌تر از پروکاریوت‌ها (در یوکاریوت‌ها تراکم کم‌تر با ژنوم بزرگتر ارتباط دارد)	بیشتر از یوکاریوت‌ها		تراکم ژن
یوکاریوت‌های تک‌سلولی: وجود دارد ولی تنها در چند گونه شایع است یوکاریوت‌های پرسلولی: در بیشتر ژن‌ها وجود دارد	در ژن‌های رمزکننده پروتئین وجود ندارد	در بعضی ژن‌ها وجود دارد	اینترن‌ها
می‌تواند مقادیر زیادی داشته باشد، عموماً DNA غیررمزگذار تکراری بیشتری در یوکاریوت‌های پرسلولی وجود دارد	بسیار کم		سایر DNA غیررمزگذار

؟ اندازه ژنوم، تعداد ژن و تراکم ژن را در (a) موزه‌های سه‌گانه فوق و (b) در میان یوکاریوت‌ها مقایسه کنید.

۲۱-۴ یوکاریوت‌های پرسلولی، DNA غیررمزگذار و خانواده‌های چندژنی زیادی دارند

○ فقط ۱/۵٪ از ژنوم انسان پروتئین رمز می‌کند یا به tRNA یا rRNA رونویسی می‌شود. بقیه، DNA غیررمزگذار است که شامل DNA تکراری و ژن‌های کاذب می‌باشد.

○ DNA ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های گلوبین از یک ژن گلوبینی اجدادی مشترک، تکامل پیدا کردند. این ژن مضاعف شد و به ژن‌های اجدادی α -گلوبین و β -گلوبین انشعب پیدا کرد. مضاعف‌شدگی‌های بعدی و جهش‌های تصادفی، ژن‌های گلوبین کنونی را ایجاد کردند که همگی پروتئین‌های حمل‌کننده اکسیژن را رمز می‌کنند. کپی‌های برخی از ژن‌های مضاعف‌شده آن‌قدر انشعب پیدا کرده‌اند که عملکرد پروتئینی آنها کاملاً متفاوت از قبل شده است.

○ بازآرایی اگزون‌ها درون و بین ژن‌ها، در طول تکامل باعث ایجاد ژن‌هایی با کپی‌های متعدد از اگزون‌های مشابه و یا چندین اگزون متفاوت مشتق‌شده از سایر ژن‌ها، شده است.

○ حرکت قطعات قابل جابه‌جایی یا نوترکیبی بین کپی‌های یک قطعه، گاهی توالی‌های جدیدی ایجاد می‌کند که برای جاندار سودمند هستند. چنین مکانیسم‌هایی می‌توانند عملکرد ژن‌ها یا الگوی بیان و تنظیم آنها را تغییر دهند.

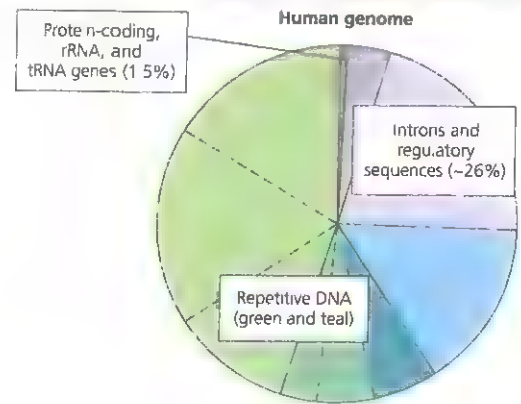
؟ بازآرایی‌های کروموزومی چگونه می‌توانند باعث ایجاد گونه‌های جدید شوند؟

۲۱-۶ مقایسه توالی‌های ژنومی، سرنخ‌هایی از تکامل و تکوین به‌دست می‌دهد

○ مطالعات مقایسه‌ای ژنوم گونه‌هایی با خویشاوندی دور و نزدیک، اطلاعات متنوعی درباره تاریخچه تکامل دور و نزدیک ارائه می‌کند. در توالی ژنومی انسان و شامپانزه حدود ۴٪ تفاوت وجود دارد که اکثراً ناشی از اضافه شدن‌ها، حذف‌ها و مضاعف‌شدگی‌ها در یک رده است. علاوه بر اختلافات نوکلئوتیدی در ژن‌های خاص (مانند *FOXP2*، ژن مؤثر در گفتار)، این تفاوت‌ها ممکن است مسئول ویژگی‌های بسیار متفاوت این دو گونه باشند. پلی‌مورفیسم تکنوکلئوتیدی نیز در افراد یک گونه، اطلاعاتی درباره تاریخچه آن گونه به‌دست می‌دهد.

○ ژن‌های هومئوتیک و بعضی ژن‌های دیگر مرتبط به نمو جانوران حاوی یک منطقه هومئوباکس هستند که توالی‌اش در گونه‌های مختلف و متفاوت یکسان یا مشابه است. توالی‌های مرتبطی در ژن‌های گیاهان و مخمرها وجود دارند. ژن‌های تکوینی دیگری هم، به شدت در بین گونه‌های جانوری حفظ شده‌اند، ولی ممکن است نقش‌های مختلفی در تکوین گونه‌های مختلف داشته باشند. در طول تکوین جنینی گیاهان و جانوران، هر دو، آشاری از تنظیم‌کننده‌های رونویسی، ژن‌ها را با دقت بسیار، روشن یا خاموش می‌کنند. ژن‌هایی که فرایندهای تکوینی همتا را هدایت می‌کنند، به‌طور قابل ملاحظه‌ای در گیاهان و جانوران متفاوتند که نتیجه انشعب بسیار دور این دو دودمان است.

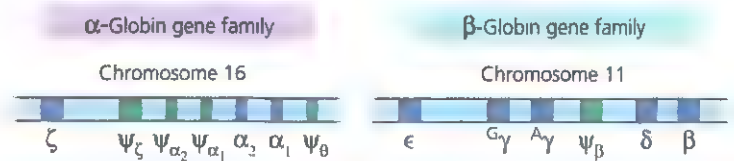
؟ چه نوع اطلاعاتی به‌وسیله مقایسه ژنوم گونه‌های بسیار پیشرفته قابل برداشت است؟ (از مقایسه ژنوم گونه‌های بسیار دور از هم چگونه؟)



○ بیشتر DNA تکراری در یوکاریوت‌های پرسلولی از قطعات قابل جابه‌جایی و توالی‌های مرتبط تشکیل شده است. دو نوع قطعات قابل جابه‌جایی در یوکاریوت‌ها وجود دارند: ترانسپوزون‌ها، که با واسطه‌های از نوع DNA حرکت می‌کنند و رتروترانسپوزون‌ها، که شایع‌ترند و به‌وسیله واسطه‌های RNA قادر به حرکتند. هر قطعه ممکن است صدها یا هزاران جفت‌باز طول داشته و دارای کپی‌های مشابه و اکثراً غیربرابر باشد که در سراسر ژنوم پخش شده‌اند.

○ سایر DNA‌های تکراری، شامل DNA با توالی ساده است، توالی‌های کوتاه غیررمزگذاری که به‌طور متوالی هزاران بار تکرار شده است (DNA با توالی ساده که شامل STRs هم می‌باشد)؛ مخصوصاً در سانترومرها و تلومرها بارزتر است و احتمالاً دارای نقش ساختاری در کروموزوم‌ها می‌باشد.

○ با اینکه بسیاری از ژن‌های یوکاریوتی فقط یک کپی در هر مجموعه هاپلوئید کروموزومی دارند، بعضی دیگر (در بعضی گونه‌ها)، اعضای خانواده‌های مرتبط می‌باشند.



؟ توضیح دهید که عملکرد عناصر ترانسپوزونی چگونه ممکن است مسئول شیوعشان در DNA غیر رمزگردان انسان باشد؟

۲۱-۵ مضاعف‌شدگی، بازآرایی و جهش DNA، به تکامل ژنوم کمک می‌کنند

○ تصادفاتی که در طول تقسیم سلولی می‌افتند، می‌توانند منجر به ایجاد کپی‌های اضافی از تمام یا قسمتی از ژنوم شوند.

○ ساختار کروموزومی ژنوم، می‌تواند در گونه‌های مختلف مورد مقایسه قرار بگیرد و اطلاعاتی درباره ارتباطات تکاملی ارائه دهد. در یک گونه، بازآرایی کروموزوم‌ها ممکن است به انشعب گونه‌های جدید کمک کند.

د) چند تفاوت آمینواسیدی بین موش و گونه‌های C,G,R وجود دارند؟ دور آمینواسیدهایی که در موش متفاوتند خط بکشید. چند تفاوت آمینواسیدی بین موش و انسان وجود دارد؟ یک مربع دور آمینواسیدهایی که در موش با انسان متفاوتند بکشید.

ه) پرمات‌ها و جوندگان بین ۶۰ و ۱۰۰ میلیون سال قبل و شامپانزه‌ها و انسان‌ها حدود ۶ میلیون سال قبل از هم منشعب شدند. با توجه به این نکته، از مقایسه تفاوت‌های آمینواسیدی موش و C,G,R با تفاوت‌های انسان و C,G,R چه نتیجه‌ای می‌گیرید؟

۶- ارتباط تکاملی

ژن‌های با اهمیت در تکوین جنینی، مانند ژن‌های حاوی هومئوباکس، نسبتاً در طول تکامل، به خوبی حفظ شده‌اند؛ یعنی نسبت به بسیاری ژن‌های دیگر، در گونه‌های مختلف، شباهت بیشتری دارند. چرا؟

۷- تحقیق علمی

دانشمندانی که SNP‌های موجود در ژنوم انسان را نقشه‌برداری می‌کنند، متوجه شدند که گروه‌های SNP تمایل دارند در بلوک‌هایی به نام هاپلوتایپ که طولی بین ۵۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰۰ جفت‌باز دارند، به ارث برسند. فقط چهار یا پنج ترکیب محتمل در SNP‌ها در هر هاپلوتایپ وجود دارد. یک توضیح برای این مشاهدات پیشنهاد دهید.

۸- (درباره موضوع مطرح شده در زیر توضیح دهید)

اساس ژنتیکی حیات. ادامه حیات به اطلاعات قابل توارث به شکل DNA بستگی دارد. در یک متن کوتاه (۱۰۰ تا ۱۵۰ کلمه)، توضیح دهید که جهش در ژن‌های رمزگردان پروتئین و DNA تنظیم کننده چگونه در تکامل دخیل هستند.

خود را بیازمایید

با مراجعه به سایت www.masteringbiology.com

به سؤالات پندگزینه‌ای ۱ تا ۴ پاسخ دهید.

۵- (سهم کنید) در قسمت پایین، توالی آمینواسیدی (با استفاده از کد تک حرفی؛ شکل ۱۶-۵ را ببینید) چهار قطعه کوتاه از پروتئین FOXP2 مربوط به شش گونه، آورده شده است: شامپانزه، اورانگوتان، گوریل، میمون رزوس، موش و انسان. این قطعات حاوی تمام تفاوت‌های آمینواسیدی پروتئینی FOXP2 در این شش گونه هستند.

(۱) ATETI ... PKSSD ... TSSTT ... NARRD

(۲) ATETI ... PKSSE ... TSSTT ... NARRD

(۳) ATETI ... PKSSD ... TSSTT ... NARRD

(۴) ATETI ... PKSSD ... TSSNT ... SARRD

(۵) ATETI ... PKSSD ... TSSTT ... NARRD

(۶) VTETI ... PKSSD ... TSSTT ... NARRD

از یک مایژیک برای مشخص کردن تمام آمینواسیدهایی که در این گونه‌ها متفاوتند، استفاده کنید. (آن آمینواسید را در تمام گونه‌ها رنگی کنید). سپس به سؤالات زیر پاسخ دهید.

الف) توالی‌های شامپانزه، گوریل و میمون رزوس (C,G,R) یکسان هستند. کدام شماره‌ها به این توالی‌ها مربوط‌اند؟

ب) توالی انسان در دو آمینواسید با توالی‌های G,G,R متفاوت است. کدام شماره مربوط به توالی انسان است؟ زیر این دو تفاوت خط بکشید.

ج) توالی اورانگوتان در یک آمینواسید با توالی C,G,R متفاوت است (به جای آلانین، والین دارد) و با توالی انسان در سه آمینواسید متفاوت می‌باشد. کدام شماره مربوط به اورانگوتان است؟

The functions of the remainder are not yet known. 4. Genome-wide association studies use the systems biology approach in that they consider the correlation of many single nucleotide polymorphisms (SNPs) with particular diseases, such as heart disease and diabetes, in an attempt to find patterns of SNPs that correlate with each disease.

Concept Check 21.3

1. Alternative splicing of RNA transcripts from a gene and post-translational processing of polypeptides. 2. The total number of completed genomes is found by clicking on "Published Complete Genomes." Add the figures for bacterial, archaeal, and eukaryotic "ongoing genomes" to get the number "in progress." Finally, look at the top of the Published Complete Genomes page to get numbers of completed genomes for each domain. (Note: You can click on the "Size" column and the table will be re-sorted by genome size. Scroll down to get an idea of relative sizes of genomes in the three domains. Remember, though, that most of the sequenced genomes are bacterial.) 3. Prokaryotes are generally smaller cells than eukaryotic cells, and they reproduce by binary fission. The evolutionary process involved is natural selection for more quickly reproducing cells: The faster they can replicate their DNA and divide, the more likely they will be able to dominate a population of prokaryotes. The less DNA they have to replicate, then, the faster they will reproduce.

Concept Check 21.4

1. The number of genes is higher in mammals, and the amount of noncoding DNA is greater. Also, the presence of introns in mammalian genes makes them larger, on average, than prokaryotic genes. 2. In the copy-and-paste transposon mechanism and in retrotransposition. 3. In the rRNA gene family, identical transcription units for the three different RNA products are present in long, tandemly repeated arrays. The large number of copies of the rRNA genes enable organisms to produce the rRNA for enough ribosomes to carry out active protein synthesis, and the single transcription unit ensures that the relative amounts of the different rRNA molecules produced are correct. Each globin gene family consists of a relatively small number of nonidentical genes. The differences in the globin proteins encoded by these genes result in production of hemoglobin molecules adapted to particular developmental stages of the organism. 4. The exons would be classified as exons (1.5%); the enhancer region containing the distal control elements, the region closer to the promoter containing the proximal control elements, and the promoter itself would be classified as regulatory sequences (5%); and the introns would be classified as introns (20%).

Concept Check 21.5

1. If meiosis is faulty, two copies of the entire genome can end up in a single cell. Errors in crossing over during meiosis can lead to one segment being duplicated while another is deleted. During DNA replication, slippage backward along the template strand can result in segment duplication. 2. For either gene, a mistake in crossing over during meiosis could have occurred between the two copies of that gene, such that one ended up with a duplicated exon. This could have happened several times, resulting in the multiple copies of a particular exon in each gene. 3. Homologous transposable elements scattered throughout the genome provide sites where recombination can occur between different chromosomes. Movement of these elements into coding or regulatory sequences may change expression of genes. Transposable elements also can carry genes with them, leading to dispersion of genes and in some cases different patterns of expression. Transport of an exon during transposition and its insertion into a gene may add a new functional domain to the originally encoded protein, a type of exon shuffling. (For any of these changes to be heritable, they must happen in germ cells, cells that will give rise to gametes.) 4. Because more offspring are born to women who have this inversion, it must provide some advantage. It would be expected to persist and spread in the population. (In fact, evidence in the study allowed the researchers to conclude that it has been increasing in proportion in the population. You'll learn more about population genetics in the next unit.)

Concept Check 21.6

1. Because both humans and macaques are primates, their genomes are expected to be more similar than the macaque and mouse genomes are. The mouse lineage diverged from the primate lineage before the human and macaque lineages diverged. 2. Homeotic genes differ in their *nonhomeobox* sequences, which determine the interactions of homeotic gene products with other transcription factors and hence which genes are regulated by the homeotic genes. These *nonhomeobox* sequences differ in the two organisms, as do the expression patterns of the homeobox genes. 3. *Alu* elements must have undergone transposition more actively in the human genome for some reason. Their increased numbers may have then allowed more recombination errors in the human genome, resulting in more or different duplications. The divergence of the organization and content of the two genomes presumably made the chromosomes of each genome less homologous to those of the other, thus accelerating divergence of the two species by making matings less and less likely to result in fertile offspring.

Summary of Key Concepts Questions

21.1 Considering the sequencing of the human genome as an example, less time was required to sequence the first human genome using the whole-genome shotgun approach. Although this approach relied in part on data resulting from the three-stage approach used by the public consortium, the whole-genome shotgun approach was (and still is) faster and more efficient than the more labor-intensive three-stage process. The whole-genome shotgun approach was facilitated in large part by significant advances in computing power. 21.2 The most significant finding was that more than 90% of the human genomic region studied was transcribed, which suggested that the transcribed RNA (and thus the DNA from which it was produced) was performing some unknown functions. The project has been expanded to include other species because to determine the functions of these transcribed DNA elements, it is necessary to carry out this type of analysis on the

genomes of species that can be used in laboratory experiments. 21.3 (a) In general, bacteria and archaea have smaller genomes, lower numbers of genes, and higher gene density than eukaryotes. (b) Among eukaryotes, there is no apparent systematic relationship between genome size and phenotype. The number of genes is often lower than would be expected from the size of the genome—in other words, the gene density is often lower in larger genomes. (Humans are an example.)

21.4 Transposable element-related sequences can move from place to place in the genome, and a subset of these sequences make a new copy of themselves when they do so. Thus, it is not surprising that they make up a significant percentage of the genome, and this percentage might be expected to increase over evolutionary time.

21.5 Chromosomal rearrangements within a species lead to some individuals having different chromosomal arrangements. Each of these individuals could still undergo meiosis and produce gametes, and fertilization involving gametes with different chromosomal arrangements could result in viable offspring. However, during meiosis in the offspring, the maternal and paternal chromosomes might not be able to pair up, causing gametes with incomplete sets of chromosomes to form. Most often, when zygotes are produced from such gametes, they do not survive. Ultimately, a new species could form if two different chromosomal arrangements became prevalent within a population and individuals could mate successfully only with other individuals having the same arrangement. 21.6 Comparing the genomes of two closely related species can reveal information about more recent evolutionary events, perhaps events that resulted in the distinguishing characteristics of the two species. Comparing the genomes of very distantly related species can tell us about evolutionary events that occurred a very long time ago. For example, genes that are shared between two distantly related species must have arisen before the two species diverged.

Test Your Understanding

5.

1. ATETI...PKSSD...TSSTT...NARRD
2. ATETI...PKSSE...TSSTT...NARRD
3. ATETI...PKSSD...TSSTT...NARRD
4. ATETI...PKSSD...TSSNT...SARRD
5. ATETI...PKSSD...TSSTT...NARRD
6. VTETI...PKSSD...TSSTT...NARRD

(a) Lines 1, 3, and 5 are the C, G, R species. (b) Line 4 is the human sequence. (c) Line 6 is the orangutan sequence. (d) There is one amino acid difference between the mouse (the E on line 2) and the C, G, R species (which have a D in that position). There are three amino acid differences between the mouse and the human. (The E, T, and N in the mouse sequence are instead D, N, and S, respectively, in the human sequence.) (e) Because only one amino acid difference arose during the 60–100 million years since the mouse and C, G, R species diverged, it is somewhat surprising that two additional amino acid differences resulted during the 6 million years since chimpanzees and humans diverged. This indicates that the *FOXP2* gene has been evolving faster in the human lineage than in the lineages of other primates.

differences in their environments. 3. A technique would have to be worked out for turning a human iPS cell into a pancreatic cell (probably by inducing expression of pancreas-specific regulatory genes in the cell). 4. The carrot cell has much more potential. The cloning experiment shows that an individual carrot cell can generate all the tissues of an adult plant. The muscle cell, on the other hand, will always remain a muscle cell because of its genetic program (it expresses the *myoD* gene, which ensures continued differentiation). The muscle cell is like other fully differentiated animal cells: It will remain fully differentiated on its own unless it is reprogrammed into an iPS cell using the new techniques described here. (This would be quite difficult to accomplish because a muscle cell has multiple nuclei.)

Concept Check 20.4

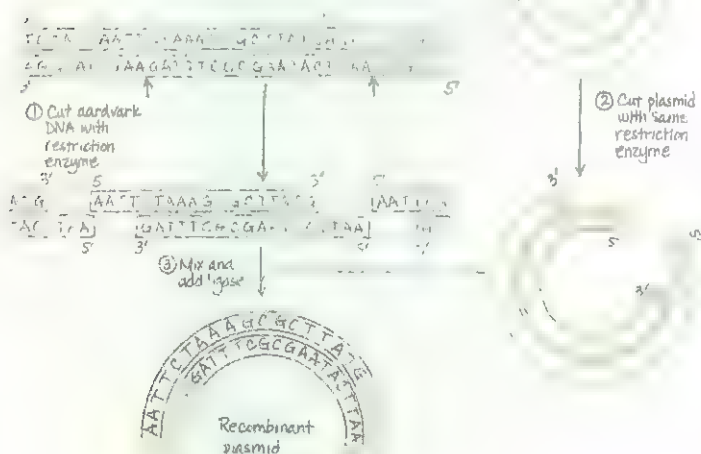
1. Stem cells continue to reproduce themselves. 2. Herbicide resistance, pest resistance, disease resistance, salinity resistance, and delayed ripening. 3. Because hepatitis A is an RNA virus, you could isolate RNA from the blood and try to detect copies of hepatitis A RNA by one of three methods. First, you could run the RNA on a gel and then do a Northern blot using probes complementary to hepatitis A genome sequences. A second approach would be to use reverse transcriptase to make cDNA from the RNA in the blood, run the cDNA on a gel, and do a Southern blot using the same probe. However, neither of these methods would be as sensitive as RT-PCR, in which you would reverse-transcribe the blood RNA into cDNA and then use PCR to amplify the cDNA, using primers specific to hepatitis A sequences. If you then ran the products on an electrophoretic gel, the presence of a band would support your hypothesis.

Summary of Key Concepts Questions

20.1 A plasmid vector and a source of foreign DNA to be cloned are both cut with the same restriction enzyme, generating restriction fragments with sticky ends. These fragments are mixed together, ligated, and reintroduced into bacterial cells, which are then grown on the antibiotic ampicillin. The plasmid has two genes that allow selection of recombinant clones. The first is a gene for ampicillin resistance, which only allows cells to grow if they have taken up a plasmid. The second is a gene for β -galactosidase, which can generate a blue product if the gene is intact. The cloning site is within this gene, so only nonrecombinant colonies will be blue, and recombinant plasmids will be found in cells that are in white colonies. 20.2 Many techniques used to analyze genes and their expression involve nucleic acid hybridization Southern and Northern blotting, DNA sequencing, PCR, *in situ* hybridization, and DNA microarray analysis. The base pairing between the two strands of a DNA molecule or between a DNA strand and an RNA strand is the key to finding specific nucleic acid sequences in all of these techniques. 20.3 Cloning a mouse involves transplanting a nucleus from a differentiated mouse cell into a mouse egg cell that has had its own nucleus removed. Fertilizing the egg cell and promoting its development into an embryo in a surrogate mother results in a mouse that is genetically identical to the mouse that donated the nucleus. In this case, the differentiated nucleus has been reprogrammed by factors in the egg cytoplasm. Mouse ES cells are generated from inner cells in mouse blastocysts, so in this case the cells are "naturally" reprogrammed by the process of reproduction and development. (Cloned mouse embryos can also be used as a source of ES cells.) iPS cells can be generated without the use of embryos from a differentiated adult mouse cell, by adding certain transcription factors into the cell. In this case, the transcription factors are reprogramming the cells to become pluripotent. 20.4 First, the disease must be caused by a single gene, and the molecular basis of the problem must be understood. Second, the cells that are going to be introduced into the patient must be cells that will integrate into body tissues and continue to multiply (and provide the needed gene product). Third, the gene must be able to be introduced into the cells in question in a safe way, as there have been instances of cancer resulting from some gene therapy trials. (Note that this will require testing the procedure in mice, moreover, the factors that determine a safe vector are not yet well understood. Maybe one of you will go on to solve this problem!)

Test Your Understanding

9.



10. A cDNA library, made using mRNA from human lens cells, which would be expected to contain many copies of mRNA for the crystallin of interest

Chapter 21

Figure Questions

Figure 21.3 The fragments in stage 2 of this figure are like those in stage 2 of Figure 21.2, but in this figure their order relative to each other is not known and will be determined later by computer. The order of the fragments in Figure 21.2 is completely known before sequencing begins. (Determining the order takes longer but makes the eventual sequence assembly much easier.) Figure 21.9 The transposon would be cut out of the DNA at the original site rather than copied, so the figure would show the original stretch of DNA without the transposon after the mobile transposon had been cut out. Figure 21.11 The RNA transcripts extending from the DNA in each transcription unit are shorter on the left and longer on the right. This means that RNA polymerase must be starting on the left end of the unit and moving toward the right.

Figure 21.13



Figure 21.14 Pseudogenes are nonfunctional. They could have arisen by any mutations in the second copy that made the gene product unable to function. Examples would be base changes that introduce stop codons in the sequence, alter amino acids, or change a region of the gene promoter so that the gene can no longer be expressed. Figure 21.15 Let's say a transposable element (TE) existed in the intron to the left of the indicated EGF exon in the EGF gene, and the same TE was present in the intron to the right of the indicated F exon in the fibronectin gene. During meiotic recombination, these TEs could cause nonsister chromatids on homologous chromosomes to pair up incorrectly, as seen in Figure 21.13. One gene might end up with an F exon next to an EGF exon. Further mistakes in pairing over many generations might result in these two exons being separated from the rest of the gene and placed next to a single or duplicated K exon. In general, the presence of repeated sequences in introns and between genes facilitates these processes because it allows incorrect pairing of nonsister chromatids, leading to novel exon combinations. Figure 21.17 Since you know that chimpanzees do not speak but humans do, you'd probably want to know how many amino acid differences there are between the human wild-type FOXP2 protein and that of the chimpanzee and whether these changes affect the function of the protein. (As we explain later in the text, there are two amino acid differences.) You know that humans with mutations in this gene have severe language impairment. You would want to learn more about the human mutations by checking whether they affect the same amino acids in the gene product that the chimpanzee sequence differences affect. If so, those amino acids might play an important role in the function of the protein in language. Going further, you could analyze the differences between the chimpanzee and mouse FOXP2 proteins. You might ask: Are they more similar than the chimpanzee and human proteins? (It turns out that the chimpanzee and mouse proteins have only one amino acid difference and thus are more similar than the chimpanzee and human proteins, which have two differences, and more similar than the human and mouse proteins, which have three differences.)

Concept Check 21.1

1. In a linkage map, genes and other markers are ordered with respect to each other, but only the relative distances between them are known. In a physical map, the actual distances between markers, expressed in base pairs, are known. 2. The three-stage approach employed in the Human Genome Project involves linkage mapping, physical mapping, and then sequencing of short, overlapping fragments that previously have been ordered relative to each other (see Figure 21.2). The whole-genome shotgun approach eliminates the linkage mapping and physical mapping stages; instead, short fragments generated by multiple restriction enzymes are sequenced and then ordered by computer programs that identify overlapping regions (see Figure 21.3).

Concept Check 21.2

1. The Internet allows centralization of databases such as GenBank and software sources such as BLAST, making them freely accessible. Having all the data in a central database, easily accessible on the Internet, minimizes the possibility of errors and of researchers working with different data. It streamlines the process of science since all researchers are able to use the same software programs, rather than each having to obtain their own, possibly different, software. It speeds up dissemination of data and ensures as much as possible that errors are corrected in a timely fashion. These are just a few answers; you can probably think of more. 2. Cancer is a disease caused by multiple factors. To focus on a single gene or a single defect would ignore other factors that may influence the cancer and even the behavior of the single gene being studied. The systems approach, because it takes into account many factors at the same time, is more likely to lead to an understanding of the causes and most useful treatments for cancer. 3. Some of the transcribed region is accounted for by introns. The rest is transcribed into noncoding RNAs, including small RNAs, such as microRNAs (miRNAs). These RNAs help regulate gene expression by blocking translation, causing degradation of mRNA, binding to the promoter and repressing transcription, or causing remodeling of chromatin structure.

Hershey and Chase concluded that the DNA must carry the genetic information necessary for the phage to reprogram the cell and produce progeny phages.

Concept Check 19.2

1. Lytic phages can only carry out lysis of the host cell, whereas lysogenic phages may either lyse the host cell or integrate into the host chromosome. In the latter case, the viral DNA (prophage) is simply replicated along with the host chromosome. Under certain conditions, a prophage may exit the host chromosome and initiate a lytic cycle. 2. Both the viral RNA polymerase and the RNA polymerase in Figure 17.9 synthesize an RNA molecule complementary to a template strand. However, the RNA polymerase in Figure 17.9 uses one of the strands of the DNA double helix as a template, whereas the viral RNA polymerase uses the RNA of the viral genome as a template. 3. Because it synthesizes DNA from its RNA genome. This is the reverse ("retro") of the usual DNA → RNA information flow. 4. There are many steps that could be interfered with: binding of the virus to the cell, reverse transcriptase function, integration into the host cell chromosome, genome synthesis (in this case, transcription of RNA from the integrated provirus), assembly of the virus inside the cell, and budding of the virus. (Many of these, if not all, are targets of actual medical strategies to block progress of the infection in HIV-infected people.)

Concept Check 19.3

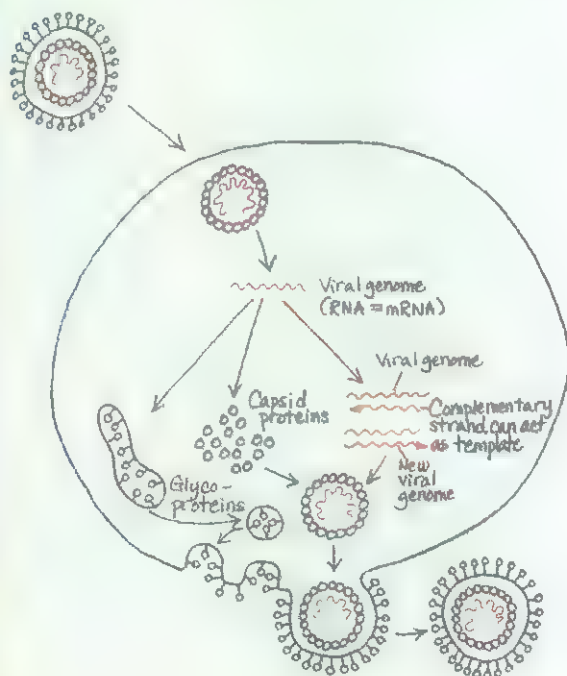
1. Mutations can lead to a new strain of a virus that can no longer be effectively fought by the immune system, even if an animal had been exposed to the original strain; a virus can jump from one species to a new host; and a rare virus can spread if a host population becomes less isolated. 2. In horizontal transmission, a plant is infected from an external source of virus, which could enter through a break in the plant's epidermis due to damage by herbivores. In vertical transmission, a plant inherits viruses from its parent either via infected seeds (sexual reproduction) or via an infected cutting (asexual reproduction). 3. Humans are not within the host range of TMV, so they can't be infected by the virus.

Summary of Key Concepts Questions

19.1 Viruses are generally considered nonliving, because they are not capable of replicating outside of a host cell. To replicate, they depend completely on host enzymes and resources. 19.2 Single-stranded RNA viruses require an RNA polymerase that can make RNA using an RNA template. (Cellular RNA polymerases make RNA using a DNA template.) Retroviruses require reverse transcriptases to make DNA using an RNA template. (Once the first DNA strand has been made, the same enzyme can promote synthesis of the second DNA strand.) 19.3 The mutation rate of RNA viruses is higher than that of DNA viruses because RNA polymerase has no proofreading function, so errors in replication are not corrected. Their higher mutation rate means that RNA viruses change faster than DNA viruses, leading to their being able to have an altered host range and to evade immune defenses in possible hosts.

Test Your Understanding

6. As shown below, the viral genome would be translated into capsid proteins and envelope glycoproteins directly, rather than after a complementary RNA copy was made. A complementary RNA strand would still be made, however, that could be used as a template for many new copies of the viral genome.



Chapter 20

Figure Questions Figure 20.3

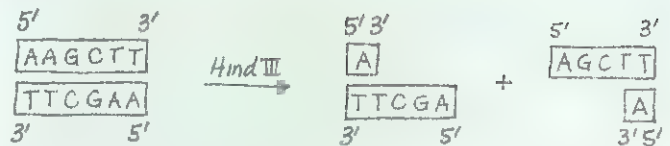
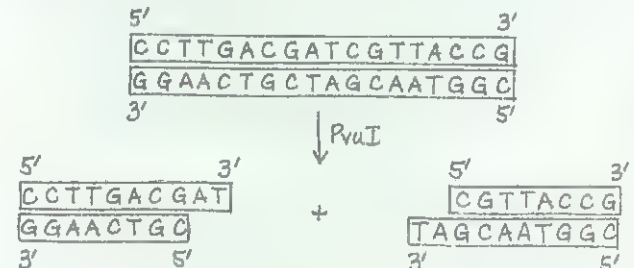


Figure 20.4 Cells containing no plasmid at all would be able to grow; these colonies would be white because they would lack functional *lacZ* genes. Figure 20.10 Grow each clone of cells in culture. Isolate the plasmids from each and cut them with the restriction enzyme originally used to make the clone (see Figure 20.4). Run each sample on an electrophoretic gel, and recover the DNA of the insert from the gel band. Figure 20.16 Crossing over, which causes recombination, is a random event. The chance of crossing over occurring between two loci increases as the distance between them increases. The SNP is located very close to an unknown disease-causing allele, and therefore crossing over rarely occurs between the SNP and the allele, so the SNP is a genetic marker indicating the presence of the particular allele.

Figure 20.18 None of the eggs with the transplanted nuclei from the four-cell embryo at the upper left would have developed into a tadpole. Also, the result might include only some of the tissues of a tadpole, which might differ, depending on which nucleus was transplanted. (This assumes that there was some way to tell the four cells apart, as one can in some frog species.) Figure 20.22 Using converted iPS cells would not carry the same risk, which is its major advantage. Because the donor cells would come from the patient, they would be perfectly matched. The patient's immune system would recognize them as "self" cells and would not mount an attack (which is what leads to rejection).

Concept Check 20.1

1. The covalent sugar-phosphate bonds of the DNA strands 2. Yes, *PvuI* will cut the molecule.



3. Some human genes are too large to be incorporated into bacterial plasmids. Bacterial cells lack the means to process RNA transcripts into mRNA, and even if the need for RNA processing is avoided by using cDNA, bacteria lack enzymes to catalyze the post-translational processing that many human proteins require to function properly. 4. During the replication of the ends of linear DNA molecules (see Figure 16.20), an RNA primer is used at the 5' end of each new strand. The RNA must be replaced by DNA nucleotides, but DNA polymerase is incapable of starting from scratch at the 5' end of a new DNA strand. During PCR, the primers are made of DNA nucleotides already, so they don't need to be replaced—they just remain as part of each new strand. Therefore, there is no problem with end replication during PCR, and the fragments don't shorten with each replication.

Concept Check 20.2

1. Any restriction enzyme will cut genomic DNA in many places, generating such a large number of fragments that they would appear as a smear rather than distinct bands when the gel is stained after electrophoresis. 2. In Southern blotting, Northern blotting, and microarray analysis, the labeled probe binds only to the specific target sequence owing to complementary nucleic acid hybridization (DNA-DNA hybridization in Southern blotting and microarray analysis, DNA-RNA hybridization in Northern blotting). In DNA sequencing, primers base-pair to the template, allowing DNA synthesis to start. In RT-PCR, the primers must base-pair with their target sequences in the DNA mixture. 3. A SNP is a single nucleotide that varies in the population, existing in two or more variations. A RFLP is a type of SNP that occurs in a restriction site, leading to a difference in restriction fragment length when cutting two variants with a restriction enzyme. 4. If a spot is green, the gene represented on that spot is expressed only in normal tissue. If red the gene is expressed only in cancerous tissue. If yellow, the gene is expressed in both. And if black, the gene is expressed in neither type of tissue. As a researcher interested in cancer development, you would want to study genes represented by spots that are green or red because these are genes for which the expression level differs between the two types of tissues. Some of these genes may be expressed differently as a result of cancer, but others might play a role in causing cancer.

Concept Check 20.3

1. The state of chromatin modification in the nucleus from the intestinal cell was undoubtedly less similar to that of a nucleus from a fertilized egg, explaining why many fewer of these nuclei were able to be reprogrammed. In contrast, the chromatin in a nucleus from a cell at the four-cell stage would have been much more like that of a nucleus in a fertilized egg and therefore much more easily programmed to direct development. 2. No, primarily because of subtle (and perhaps not so subtle)

produce β -galactosidase and the two other enzymes for lactose utilization, even in the absence of lactose, thus wasting cell resources.

Concept Check 18.2

1. Histone acetylation is generally associated with gene expression, while DNA methylation is generally associated with lack of expression. 2. General transcription factors function in assembling the transcription initiation complex at the promoters for all genes. Specific transcription factors bind to control elements associated with a particular gene and, once bound, either increase (activators) or decrease (repressors) transcription of that gene. 3. The three genes should have some similar or identical sequences in the control elements of their enhancers. Because of this similarity, the same specific transcription factors in muscle cells could bind to the enhancers of all three genes and stimulate their expression coordinately. 4. Degradation of the mRNA, regulation of translation, activation of the protein (by chemical modification, for example), and protein degradation. 5. Expression of the gene encoding the yellow activator (YA) must be regulated at one of the steps shown in Figure 18.6. The YA gene might be transcribed only in liver cells because the necessary activators for the enhancer of the YA gene are found only in liver cells.

Concept Check 18.3

1. Both miRNAs and siRNAs are small, single-stranded RNAs that associate with a complex of proteins and then can base-pair with mRNAs that have a complementary sequence. This base pairing leads to either degradation of the mRNA or blockage of its translation. Some siRNAs, in association with other proteins, can bind back to the chromatin in a certain region, causing chromatin changes that affect transcription. Both miRNAs and siRNAs are processed from double-stranded RNA precursors by the enzyme Dicer. All miRNAs are specified by genes in the cell's genome, and the single transcript folds back on itself to form one or more double-stranded hairpins, each of which is processed into an miRNA. In contrast, siRNAs arise from a longer stretch of linear double-stranded RNA, which may be introduced into the cell by a virus or an experimenter. Alternatively, in some cases, a cellular gene specifies one RNA strand of the precursor molecule, and an enzyme then synthesizes the complementary strand. 2. The mRNA would persist and be translated into the cell division-promoting protein, and the cell would probably divide. If the intact miRNA is necessary for inhibition of cell division, then division of this cell might be inappropriate. Uncontrolled cell division could lead to formation of a mass of cells (tumor) that prevents proper functioning of the organism and could contribute to the development of cancer. 3. The *XIST* RNA is transcribed from the *XIST* gene on the X chromosome that will be inactivated. It then binds to that chromosome and induces heterochromatin formation. A likely model is that the *XIST* RNA somehow recruits chromatin modification enzymes that lead to formation of heterochromatin.

Concept Check 18.4

1. Cells undergo differentiation during embryonic development, becoming different from each other, in the adult organism, there are many highly specialized cell types. 2. By binding to a receptor on the receiving cell's surface and triggering a signal transduction pathway, involving intracellular molecules such as second messengers and transcription factors that affect gene expression. 3. Because their products, made and deposited into the egg by the mother, determine the head and tail ends, as well as the back and belly, of the embryo (and eventually the adult fly). 4. The lower cell is synthesizing signaling molecules because the gene encoding them is activated, meaning that the appropriate specific transcription factors are binding to the gene's enhancer. The genes encoding these specific transcription factors are also being expressed in this cell because the transcriptional activators that can turn them on were expressed in the precursor to this cell. A similar explanation also applies to the cells expressing the receptor proteins. This scenario began with specific cytoplasmic determinants localized in specific regions of the egg. These cytoplasmic determinants were distributed unevenly to daughter cells, resulting in cells going down different developmental pathways.

Concept Check 18.5

1. Apoptosis is signaled by p53 protein when a cell has extensive DNA damage, so apoptosis plays a protective role in eliminating a cell that might contribute to cancer. If mutations in the genes in the apoptotic pathway blocked apoptosis, a cell with such damage could continue to divide and might lead to tumor formation. 2. When an individual has inherited an oncogene or a mutant allele of a tumor-suppressor gene. 3. A cancer-causing mutation in a proto-oncogene usually makes the gene product overactive, whereas a cancer-causing mutation in a tumor-suppressor gene usually makes the gene product nonfunctional.

Summary of Key Concepts Questions

18.1 A corepressor and an inducer are both small molecules that bind to the repressor protein in an operon, causing the repressor to change shape. In the case of a corepressor (like tryptophan), this shape change allows the repressor to bind to the operator, blocking transcription. In contrast, an inducer causes the repressor to dissociate from the operator, allowing transcription to begin. 18.2 The chromatin must not be tightly condensed because it must be accessible to transcription factors. The appropriate specific transcription factors (activators) must bind to the control elements in the enhancer of the gene, while repressors must not be bound. The DNA must be bent by a bending protein so the activators can contact the mediator proteins and form a complex with general transcription factors at the promoter. Then RNA polymerase must bind and begin transcription. 18.3 miRNAs do not "code" for the amino acids of a protein—they are never translated. Each miRNA is cleaved from its hairpin RNA structure and then trimmed by Dicer. Next, one strand is degraded while

the other associates with a group of proteins to form a complex. Binding of the complex to an mRNA with a complementary sequence causes that mRNA to be degraded or blocks its translation. This is considered gene regulation because it controls the amount of a particular mRNA that can be translated into a functional protein. 18.4 The first process involves cytoplasmic determinants, including mRNAs and proteins, placed into specific locations in the egg by the mother. The cells that are formed from different regions in the egg during early cell divisions will have different proteins in them, which will direct different programs of gene expression. The second process involves the cell in question responding to signaling molecules secreted by neighboring cells. The signaling pathway in the responding cell also leads to a different pattern of gene expression. The coordination of these two processes results in each cell following a unique pathway in the developing embryo. 18.5 The protein product of a proto-oncogene is usually involved in a pathway that stimulates cell division. The protein product of a tumor-suppressor gene is usually involved in a pathway that inhibits cell division.

Test Your Understanding

11. a.



The purple, blue, and red activator proteins would be present. b.



Only gene 4 would be transcribed.

c. In nerve cells, the orange, blue, green, and black activators would have to be present, thus activating transcription of genes 1, 2, and 4. In skin cells, the red, black, purple, and blue activators would have to be present, thus activating genes 3 and 5.

Chapter 19

Figure Questions

Figure 19.2 Beijerinck might have concluded that the agent was a toxin produced by the plant that was able to pass through a filter but that became more and more dilute. In this case, he would have concluded that the infectious agent could not replicate. Figure 19.4 Top vertical arrow: Infection. Left upper arrow: Replication. Right upper arrow: Transcription. Right middle arrow: Translation. Lower left and right arrows: Self-assembly. Bottom middle arrow: Exit. Figure 19.7 Any class V virus, including the viruses that cause influenza (flu), measles, and mumps. Figure 19.8 The main protein on the cell surface that HIV binds to is called CD4. However, HIV also requires a "co-receptor," which in many cases is a protein called CCR5. HIV binds to both of these proteins together and then is taken into the cell. Researchers discovered this requirement by studying individuals who seemed to be resistant to HIV infection despite multiple exposures. These individuals turned out to have mutations in the gene that encodes CCR5 such that the protein apparently cannot act as a co-receptor, and so HIV can't enter and infect cells.

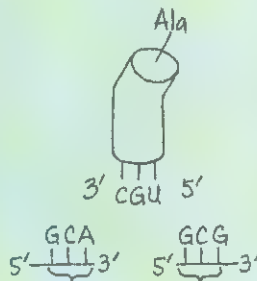
Concept Check 19.1

1. TMV consists of one molecule of RNA surrounded by a helical array of proteins. The influenza virus has eight molecules of RNA, each surrounded by a helical array of proteins, similar to the arrangement of the single RNA molecule in TMV. Another difference between the viruses is that the influenza virus has an outer envelope and TMV does not. 2. The T2 phages were an excellent choice for use in the Hershey-Chase experiment because they consist of only DNA surrounded by a protein coat, and DNA and protein were the two candidates for macromolecules that carried genetic information. Hershey and Chase were able to radioactively label each type of molecule alone and follow it during separate infections of *E. coli* cells with T2. Only the DNA entered the bacterial cell during infection, and only labeled DNA showed up in some of the progeny phage.

prevents it from being degraded by hydrolytic enzymes and facilitates its attachment to ribosomes. If the cap were removed from all mRNAs, the cell would no longer be able to synthesize any proteins and would probably die

Concept Check 17.4

1. First, each aminoacyl-tRNA synthetase specifically recognizes a single amino acid and attaches it only to an appropriate tRNA. Second, a tRNA charged with its specific amino acid binds only to an mRNA codon for that amino acid. 2. The structure and function of the ribosome seem to depend more on the rRNAs than on the ribosomal proteins. Because it is single-stranded, an RNA molecule can hydrogen-bond with itself and with other RNA molecules. RNA molecules make up the interface between the two ribosomal subunits, so presumably RNA-RNA binding helps hold the ribosome together. The binding site for mRNA in the ribosome includes rRNA that can bind the mRNA. Also, complementary bonding within an RNA molecule allows it to assume a particular three-dimensional shape and, along with the RNA's functional groups, presumably enables rRNA to catalyze peptide bond formation during translation. 3. A signal peptide on the leading end of the polypeptide being synthesized is recognized by a signal-recognition particle that brings the ribosome to the ER membrane. There the ribosome attaches and continues to synthesize the polypeptide, depositing it in the ER lumen. 4. Because of wobble, the tRNA could bind to either 5'-GCA-3' or 5'-GCG-3', both of which code for alanine (Ala). Alanine would be attached to the tRNA.



Concept Check 17.5

1. In the mRNA, the reading frame downstream from the deletion is shifted, leading to a long string of incorrect amino acids in the polypeptide, and in most cases, a stop codon will arise, leading to premature termination. The polypeptide will most likely be nonfunctional. 2. Heterozygous individuals, said to have sickle-cell trait, have a copy each of the wild-type allele and the sickle-cell allele. Both alleles will be expressed, so these individuals will have both normal and sickle-cell hemoglobin molecules. Apparently, having a mix of the two forms of β -globin has no effect under most conditions, but during prolonged periods of low blood oxygen (such as at higher altitudes), these individuals can show some signs of sickle-cell disease.

3

Normal DNA sequence
(template strand is on top): 3'-TACTTGTCCGATATC-5'
5'-ATGAACAGGCTATAG-3'

mRNA sequence: 5'-AUGAACAGGCUAUAG-3'

Amino acid Sequence: Met-Asn-Arg-Leu-STOP

Mutated DNA sequence
(template strand is on top): 3'-TACTTGTCCAATATC-5'
5'-ATGAACAGGTTATAG-3'

mRNA sequence: 5'-AUGAACAGGUUUAUAG-3'

Amino acid sequence: Met-Asn-Arg-Leu-STOP

No effect: The amino acid sequence is Met-Asn-Arg-Leu both before and after the mutation because the mRNA codons 5'-CUA-3' and 5'-UUA-3' both code for Leu. (The fifth codon is a stop codon.)

Concept Check 17.6

1. No, transcription and translation are separated in space and time in a eukaryotic cell, a result of the eukaryotic cell's nuclear compartment. 2. When one ribosome terminates translation and dissociates, the two subunits would be very close to the cap. This could facilitate their rebinding and initiating synthesis of a new polypeptide, thus increasing the efficiency of translation.

Summary of Key Concepts Questions

17.1 A gene contains genetic information in the form of a nucleotide sequence. The gene is first transcribed into an RNA molecule, and a messenger RNA molecule is ultimately translated into a polypeptide. The polypeptide makes up part or all of a protein, which performs a function in the cell and contributes to the phenotype of the organism. 17.2 Both bacterial and eukaryotic genes have

promoters, regions where RNA polymerase ultimately binds and begins transcription. In bacteria, RNA polymerase binds directly to the promoter; in eukaryotes, transcription factors bind first to the promoter, and then RNA polymerase binds to the transcription factors and promoter together. 17.3 Both the 5' cap and the poly-A tail help the mRNA exit from the nucleus and then, in the cytoplasm, help ensure mRNA stability and allow it to bind to ribosomes. 17.4 tRNAs function as translators between the nucleotide-based language of mRNA and the amino-acid-based language of polypeptides. A tRNA carries a specific amino acid, and the anticodon on the tRNA is complementary to the codon on the mRNA that codes for that amino acid. In the ribosome, the tRNA binds to the A site, where the polypeptide being synthesized is joined to the new amino acid, which becomes the new (C-terminal) end of the polypeptide. Next, the tRNA moves to the P site. When the next amino acid is added via transfer of the polypeptide to the new tRNA, the now empty tRNA moves to the E site, where it exits the ribosome. 17.5 When a nucleotide base is altered chemically, its base-pairing characteristics may be changed. When that happens, an incorrect nucleotide is likely to be incorporated into the complementary strand during the next replication of the DNA, and successive rounds of replication will perpetuate the mutation. Once the gene is transcribed, the mutated codon may code for a different amino acid that inhibits or changes the function of a protein. If the chemical change in the base is detected and repaired by the DNA repair system before the next replication, no mutation will result. 17.6 The presence of a nuclear envelope in eukaryotes means that transcription and translation are separated in space and therefore in time. This separation allows other processes (specifically, RNA processing) to occur and provides other steps at which gene expression can be regulated.

Test Your Understanding

8.

Type of RNA	Functions
Messenger RNA (mRNA)	Carries information specifying amino acid sequences of proteins from DNA to ribosomes
Transfer RNA (tRNA)	Serves as translator molecule in protein synthesis, translates mRNA codons into amino acids
Ribosomal RNA (rRNA)	Plays catalytic (ribozyme) roles and structural roles in ribosomes
Primary transcript	Is a precursor to mRNA, rRNA, or tRNA, before being processed; some intron RNA acts as a ribozyme, catalyzing its own splicing
Small nuclear RNA (snRNA)	Plays structural and catalytic roles in spliceosomes, the complexes of protein and RNA that splice pre-mRNA

Chapter 18

Figure Questions

Figure 18.3 As the concentration of tryptophan in the cell falls, eventually there will be none bound to repressor molecules. These will then take on their inactive shapes and dissociate from the operator, allowing transcription of the operon to resume. The enzymes for tryptophan synthesis will be made, and they will begin to synthesize tryptophan again in the cell. Figure 18.11 The albumin gene enhancer has the three control elements colored yellow, gray, and red. The sequences in the liver and lens cells would be identical, since the cells are in the same organism.

Figure 18.18 Even if the mutant MyoD protein couldn't activate the *myoD* gene, it could still turn on genes for the other proteins in the pathway (other transcription factors, which would turn on the genes for muscle-specific proteins, for example). Therefore, some differentiation would occur. But unless there were other activators that could compensate for the loss of the MyoD protein's activation of the *myoD* gene, the cell would not be able to maintain its differentiated state.

Figure 18.22 Normal Bicoid protein would be made in the anterior end and compensate for the presence of mutant *bicoid* mRNA put into the egg by the mother. Development should be normal, with a head present. Figure 18.24 The mutation is likely to be recessive because it is more likely to have an effect if both copies of the gene are mutated and code for nonfunctional proteins. If one normal copy of the gene is present, its product could inhibit the cell cycle. (However, there are also known cases of dominant *p53* mutations.)

Concept Check 18.1

1. Binding by the *trp* corepressor (tryptophan) activates the *trp* repressor, shutting off transcription of the *trp* operon; binding by the *lac* inducer (allolactose) inactivates the *lac* repressor, leading to transcription of the *lac* operon. 2. When glucose is scarce, cAMP is bound to CAP and CAP is bound to the promoter, favoring the binding of RNA polymerase. However, in the absence of lactose, the repressor is bound to the operator, blocking RNA polymerase binding to the promoter. Therefore, the operon genes are not transcribed. 3. The cell would continuously

Protein	Function
Helicase	Unwinds parental double helix at replication forks
Single-strand binding protein	Binds to and stabilizes single-stranded DNA until it can be used as a template
Topoisomerase	Relieves "overwinding" strain ahead of replication forks by breaking, swiveling, and rejoining DNA strands
Primase	Synthesizes an RNA primer at 5' end of leading strand and at 5' end of each Okazaki fragment of lagging strand
DNA pol III	Using parental DNA as a template, synthesizes new DNA strand by covalently adding nucleotides to 3' end of a pre-existing DNA strand or RNA primer
DNA pol I	Removes RNA nucleotides of primer from 5' end and replaces them with DNA nucleotides
DNA ligase	Joins 3' end of DNA that replaces primer to rest of leading strand and joins Okazaki fragments of lagging strand

3. In the cell cycle, DNA synthesis occurs during the S phase, between the G₁ and G₂ phases of interphase. DNA replication is therefore complete before the mitotic phase begins. 4. Synthesis of the leading strand is initiated by an RNA primer, which must be removed and replaced with DNA, a task that could not be performed if the cell's DNA pol I were nonfunctional. In the overview box in Figure 16.17, just to the left of the top origin of replication, a functional DNA pol I would replace the RNA primer of the leading strand (shown in red) with DNA nucleotides (blue).

Concept Check 16.3

1. A nucleosome is made up of eight histone proteins, two each of four different types, around which DNA is wound. Linker DNA runs from one nucleosome to the next. 2. Euchromatin is chromatin that becomes less compacted during interphase and is accessible to the cellular machinery responsible for gene activity. Heterochromatin, on the other hand, remains quite condensed during interphase and contains genes that are largely inaccessible to this machinery. 3. The nuclear lamina is a netlike array of protein filaments that provides mechanical support just inside the nuclear envelope and thus maintains the shape of the nucleus. Considerable evidence also supports the existence of a nuclear matrix, a framework of protein fibers extending throughout the nuclear interior.

Summary of Key Concepts Questions

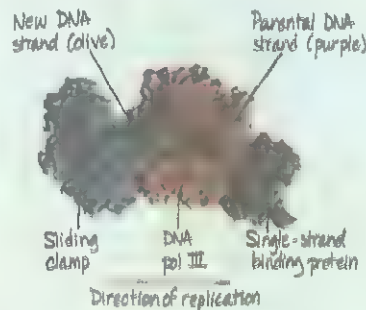
16.1 Each strand in the double helix has polarity, the end with a phosphate group on the 5' carbon of the sugar being called the 5' end, and the end with an —OH group on the 3' carbon of the sugar being called the 3' end. The two strands run in opposite directions, so each end of the molecule has both a 5' and a 3' end. This arrangement is called "antiparallel." If the strands were parallel, they would both run 5' → 3' in the same direction, so an end of the molecule would have either two 5' ends or two 3' ends. 16.2 On both the leading and lagging strands, DNA polymerase adds onto the 3' end of an RNA primer synthesized by primase, synthesizing DNA in the 5' → 3' direction. Because the parental strands are antiparallel, however, only on the leading strand does synthesis proceed continuously into the replication fork. The lagging strand is synthesized bit by bit in the direction away from the fork as a series of shorter Okazaki fragments, which are later joined together by DNA ligase. Each fragment is initiated by synthesis of an RNA primer by primase as soon as a given stretch of single-stranded template strand is opened up. Although both strands are synthesized at the same rate, synthesis of the lagging strand is delayed because initiation of each fragment begins only when sufficient template strand is available. 16.3 Most of the chromatin in an interphase nucleus is uncondensed. Much is present as the 30-nm fiber, with some in the form of the 10-nm fiber and some as looped domains of the 30-nm fiber. (These different levels of chromatin packing may reflect differences in gene expression occurring in these regions.) Also, a small percentage of the chromatin, such as that at the centromeres and telomeres, is highly condensed heterochromatin.

Test Your Understanding

9. Like histones, the *E. coli* proteins would be expected to contain many basic (positively charged) amino acids, such as lysine and arginine, which can form weak bonds with the negatively charged phosphate groups on the sugar-phosphate backbone of the DNA molecule. 10. Each species' DNA has a slightly different percentage of a given base. For example, the percentage of A ranges from 24.7% for *E. coli* to 32.8% for sea urchin. This illustrates Chargaff's rule that the DNA of different species varies in its base composition. Chargaff's other rule states

that in any given species, the percentage of A is roughly equal to that of T, and the percentage of C is roughly equal to that of G. For example, sea urchins have about 32–33% each of A and T and about 17% of G and C. (Your answer may use any similar examples from the table.)

12.



Chapter 17

Figure Questions

Figure 17.2 The previously presumed pathway would have been wrong. The new results would support this pathway: precursor → citrulline → ornithine → arginine. They would also indicate that class I mutants have a defect in the second step and class II mutants have a defect in the first step. Figure 17.4 The mRNA sequence (5'-UGGUUUGGCUCA-3') is the same as the nontemplate DNA strand sequence (5'-TGGTTGGCTCA-3'), except there is U in the mRNA and T in the DNA. Figure 17.7 The processes are similar in that polymerases form polynucleotides complementary to an antiparallel DNA template strand. In replication, however, both strands act as templates, whereas in transcription, only one DNA strand acts as a template. Figure 17.8 The RNA polymerase would bind directly to the promoter, rather than depending on the previous binding of other factors. Figure 17.25 The mRNA on the right (the longest one) started transcription first. The ribosome at the top, closest to the DNA, started translating first and thus has the longest polypeptide.

Concept Check 17.1

1. Recessive 2. A polypeptide made up of 10 Gly (glycine) amino acids

3. Template sequence

(from problem): 3'-TTCAGTCGT-5'

Nontemplate sequence: 5'-AAGTCAGCA-3'

mRNA sequence: 5'-AAGUCAGCA-3'

The nontemplate and mRNA nucleotide sequences are the same except that there is T in the nontemplate strand of DNA wherever there is U in the mRNA.

4. "Template sequence" (from nontemplate sequence in problem, written 3' → 5'): 3'-ACGACTGAA-5'

mRNA sequence: 5'-UGCUGACUU-3'

Translated: Cys-STOP-Leu

(Remember that the mRNA is antiparallel to the DNA strand.) A protein translated from the nontemplate sequence would have a completely different amino acid sequence and would most likely be nonfunctional. (It would also be shorter because of the stop signal shown in the mRNA sequence above—and possibly others earlier in the mRNA sequence.)

Concept Check 17.2

1. Both assemble nucleic acid chains from monomer nucleotides whose order is determined by complementary base pairing to a template strand. Both synthesize in the 5' → 3' direction, antiparallel to the template. DNA polymerase requires a primer, but RNA polymerase can start a nucleotide chain from scratch. DNA polymerase uses nucleotides with the sugar deoxyribose and the base T, whereas RNA polymerase uses nucleotides with the sugar ribose and the base U. 2. The promoter is the region of DNA to which RNA polymerase binds to begin transcription, and it is at the upstream end of the gene (transcription unit). 3. In a bacterial cell, RNA polymerase recognizes the gene's promoter and binds to it. In a eukaryotic cell, transcription factors mediate the binding of RNA polymerase to the promoter. In both cases, sequences in the promoter bind precisely to the RNA polymerase, so the enzyme is in the right location and orientation. 4. The transcription factor that recognizes the TATA sequence would be unable to bind, so RNA polymerase could not bind and transcription of that gene probably would not occur.

Concept Check 17.3

1. Due to alternative splicing of exons, each gene can result in multiple different mRNAs and can thus direct synthesis of multiple different proteins. 2. In editing a video, segments are cut out and discarded (like introns), and the remaining segments are joined together (like exons) so that the regions of joining ("splicing") are not noticeable. 3. Once the mRNA has exited the nucleus, the cap

nant phenotype arise from fertilization of the recombinant gametes by homozygous recessive gametes from the double-mutant parent. 2. In each case, the alleles contributed by the female parent determine the phenotype of the offspring because the male in this cross contributes only recessive alleles. 3. No. The order could be A-C-B or C-A-B. To determine which possibility is correct, you need to know the recombination frequency between B and C.

Concept Check 15.4

1. In meiosis, a combined 14-21 chromosome will behave as one chromosome. If a gamete receives the combined 14-21 chromosome and a normal copy of chromosome 21, trisomy 21 will result when this gamete combines with a normal gamete during fertilization. 2. No. The child can be either $P^A P^A i$ or $P^A i$. A sperm of genotype $P^A P^A$ could result from nondisjunction in the father during meiosis II, while an egg with the genotype i could result from nondisjunction in the mother during either meiosis I or meiosis II. 3. Activation of this gene could lead to the production of too much of this kinase. If the kinase is involved in a signaling pathway that triggers cell division, too much of it could trigger unrestricted cell division, which in turn could contribute to the development of a cancer (in this case, a cancer of one type of white blood cell).

Concept Check 15.5

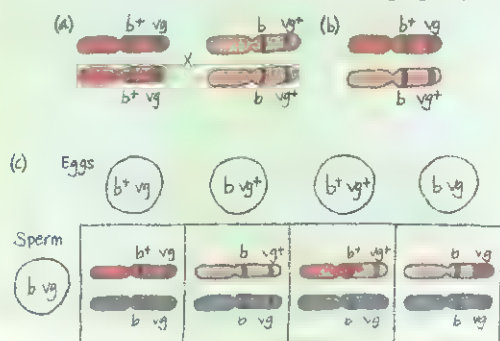
1. Inactivation of an X chromosome in females and genomic imprinting. Because of X inactivation, the effective dose of genes on the X chromosome is the same in males and females. As a result of genomic imprinting, only one allele of certain genes is phenotypically expressed. 2. The genes for leaf coloration are located in plastids within the cytoplasm. Normally, only the maternal parent transmits plastid genes to offspring. Since variegated offspring are produced only when the female parent is of the B variety, we can conclude that variety B contains both the wild-type and mutant alleles of pigment genes, producing variegated leaves. (Variety A contains only the wild-type allele of pigment genes.) 3. The situation is similar to that for chloroplasts. Each cell contains numerous mitochondria, and in affected individuals, most cells contain a variable mixture of normal and mutant mitochondria. The normal mitochondria carry out enough cellular respiration for survival.

Summary of Key Concepts Questions

15.1 Because the sex chromosomes are different from each other and because they determine the sex of the offspring, Morgan could use the sex of the offspring as a phenotypic characteristic to follow the parental chromosomes. (He could also have followed them under a microscope, as the X and Y chromosomes look different.) At the same time, he could record eye color to follow the eye-color alleles. 15.2 Males have only one X chromosome, along with a Y chromosome, while females have two X chromosomes. The Y chromosome has very few genes on it, while the X has about 1,000. When a recessive X-linked allele that causes a disorder is inherited by a male on the X from his mother, there isn't a second allele present on the Y (males are hemizygous), so the male has the disorder. Because females have two X chromosomes, they must inherit two recessive alleles in order to have the disorder, a rarer occurrence. 15.3 Crossing over results in new combinations of alleles. Crossing over is a random occurrence, and the more distance there is between two genes, the more chances there are for crossing over to occur, leading to a new allele combination. 15.4 In inversions and reciprocal translocations, the same genetic material is present in the same relative amount but just organized differently. In aneuploidy, duplications, deletions, and nonreciprocal translocations, the balance of genetic material is upset, as large segments are either missing or present in more than one copy. Apparently, this type of imbalance is very damaging to the organism. (Although it isn't lethal in the developing embryo, the reciprocal translocation that produces the Philadelphia chromosome can lead to a serious condition, cancer, by altering the expression of important genes.) 15.5 In these cases, the sex of the parent contributing an allele affects the inheritance pattern. For imprinted genes, either the paternal or the maternal allele is expressed, depending on the imprint. For mitochondrial and chloroplast genes, only the maternal contribution will affect offspring phenotype because the offspring inherit these organelles from the mother, via the egg cytoplasm.

Test Your Understanding

1. 0, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$. 2. Recessive; if the disorder were dominant, it would affect at least one parent of a child born with the disorder. The disorder's inheritance is sex-linked because it is seen only in boys. For a girl to have the disorder, she would have to inherit recessive alleles from both parents. This would be very rare, since males with the recessive allele on their X chromosome die in their early teens. 3. 17%. 4. The disorder would always be inherited from the mother. 5. Between T and A, 12%; between A and S, 5%. 6. Between T and S, 18%; sequence of genes is T-A-S. 7. $\frac{1}{4}$ for each daughter ($\frac{1}{2}$ chance that child will be female $\times \frac{1}{2}$ chance of a homozygous recessive genotype); $\frac{1}{4}$ for first son. 8. 6%; wild-type heterozygous for normal wings and red eyes \times recessive homozygous for vestigial wings and purple eyes



- (d) 41.5% gray body, vestigial wings
41.5% black body, normal wings
8.5% gray body, normal wings
8.5% black body, vestigial wings

10. The inactivation of two X chromosomes in XXX women would leave them with one genetically active X, as in women with the normal number of chromosomes. Microscopy should reveal two Barr bodies in XXX women. 11. D-A-B-C. 12. Fifty percent of the offspring will show phenotypes resulting from crossovers. These results would be the same as those from a cross where A and B were not on the same chromosome. Further crosses involving other genes on the same chromosome would reveal the genetic linkage and map distances. 13. 450 each of blue-oval and white-round (parentals) and 50 each of blue-round and white-oval (recombinants). 14. About one-third of the distance from the vestigial-wing locus to the brown-eye locus. 15. Because bananas are triploid, homologous pairs cannot line up during meiosis. Therefore, it is not possible to generate gametes that can fuse to produce a zygote with the triploid number of chromosomes.

Chapter 16

Figure Questions

Figure 16.2 The living S cells found in the blood sample were able to reproduce to yield more S cells, indicating that the S trait is a permanent, heritable change, rather than just a one-time use of the dead S cells' capsules. **Figure 16.4** The radioactivity would have been found in the pellet when proteins were labeled (batch 1) because proteins would have had to enter the bacterial cells to program them with genetic instructions. It's hard for us to imagine now, but the DNA might have played a structural role that allowed some of the proteins to be injected while it remained outside the bacterial cell (thus no radioactivity in the pellet in batch 2). **Figure 16.11** The tube from the first replication would look the same, with a middle band of hybrid ^{15}N - ^{14}N DNA, but the second tube would not have the upper band of two light blue strands. Instead it would have a bottom band of two dark blue strands, like the bottom band in the result predicted after one replication in the conservative model. **Figure 16.12** In the bubble at the top in (b), arrows should be drawn pointing left and right to indicate the two replication forks. **Figure 16.14** Looking at any of the DNA strands, we see that one end is called the 5' end and the other the 3' end. If we proceed from the 5' end to the 3' end on the left-most strand, for example, we list the components in this order: phosphate group \rightarrow 5' C of the sugar \rightarrow 3' C \rightarrow phosphate \rightarrow 5' C \rightarrow 3' C. Going in the opposite direction on the same strand, the components proceed in the reverse order: 3' C \rightarrow 5' C \rightarrow phosphate. Thus, the two directions are distinguishable, which is what we mean when we say that the strands have directionality (Review Figure 16.5 if necessary.)

Figure 16.17

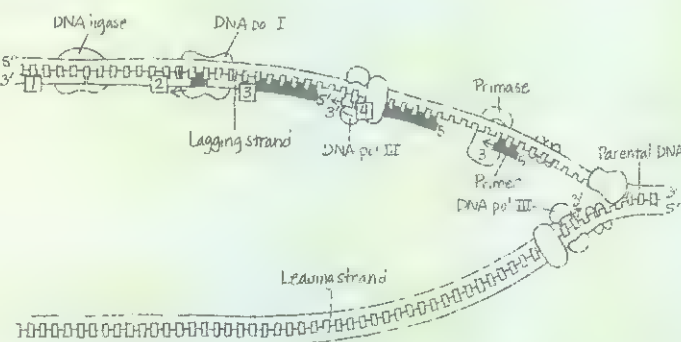


Figure 16.23 The two members of a homologous pair (which would be the same color) would be associated tightly together at the metaphase plate. In metaphase of mitosis, however, each chromosome would be lined up individually, so the two chromosomes of the same color would be in different places at the metaphase plate.

Concept Check 16.1

1. Chargaff's rule about base ratios states that in DNA, the percentages of A and T are essentially the same, as are those of G and C. The fly data are consistent with that rule. (Slight variations are most likely due to limitations of analytical technique.) 2. You can't tell which end is the 5' end. You need to know which end has a phosphate group on the 5' carbon (the 5' end) or which end has an -OH group on the 3' carbon (the 3' end). 3. He was expecting that the mouse injected with the mixture of heat-killed S cells and living R cells would survive, since neither type of cell alone would kill the mouse.

Concept Check 16.2

1. Complementary base pairing ensures that the two daughter molecules are exact copies of the parental molecule. When the two strands of the parental molecule separate, each serves as a template on which nucleotides are arranged, by the base-pairing rules, into new complementary strands.

homozygous parents, the F_1 offspring are all heterozygous, each inheriting a purple allele from one parent and a white allele from the other. Because the purple allele is dominant, it determines the phenotype of the F_1 offspring to be purple, and the expression of the white allele is masked. Only in the F_2 generation is it possible for a white allele to exist in a homozygous state, which causes the white trait to be expressed.

14.2

	Sperm	
	$\frac{1}{2} Y$	$\frac{1}{2} y$
Eggs	$\frac{1}{2} Y$	YY
	$\frac{1}{2} y$	Yy
	$\frac{1}{2} Y$	Yy
	$\frac{1}{2} y$	yy

3/4 yellow
1/4 green

	Sperm	
	$\frac{1}{2} R$	$\frac{1}{2} r$
Eggs	$\frac{1}{2} R$	RR
	$\frac{1}{2} r$	Rr
	$\frac{1}{2} R$	Rr
	$\frac{1}{2} r$	rr

3/4 round
1/4 wrinkled

$\frac{3}{4}$ yellow \times $\frac{3}{4}$ round = $\frac{9}{16}$ yellow-round
 $\frac{3}{4}$ yellow \times $\frac{1}{4}$ wrinkled = $\frac{3}{16}$ yellow-wrinkled
 $\frac{1}{4}$ green \times $\frac{3}{4}$ round = $\frac{3}{16}$ green-round
 $\frac{1}{4}$ green \times $\frac{1}{4}$ wrinkled = $\frac{1}{16}$ green-wrinkled
 = 9 yellow-round : 3 yellow-wrinkled : 3 green-round : 1 green-wrinkled

14.3 The ABO blood group is an example of multiple alleles because this single gene has more than two alleles (I^A , I^B , and i). Two of the alleles, I^A and I^B , exhibit codominance, since both carbohydrates (A and B) are present when these two alleles exist together in a genotype. I^A and I^B each exhibit complete dominance over the i allele. This situation is not an example of incomplete dominance because each allele affects the phenotype in a distinguishable way, so the result is not intermediate between the two phenotypes. Because this situation involves a single gene, it is not an example of epistasis or polygenic inheritance. 14.4 The chance of the fourth child having cystic fibrosis is $\frac{1}{4}$, as it was for each of the other children, because each birth is an independent event. We already know both parents are carriers, so whether their first three children are carriers or not has no bearing on the probability that their next child will have the disease. The parents' genotypes provide the only relevant information.

Test Your Understanding

1. Gene, I. Allele, e. Character, g. Trait, b. Dominant allele, j. Recessive allele, a. Genotype, k. Phenotype, h. Homozygous, c. Heterozygous, f. Testcross, i. Monohybrid cross, d.

2

	Parents			
	$GgIi$	$GgIi$		
	Sperm			
	$\frac{1}{4} GI$	$\frac{1}{4} gi$	$\frac{1}{4} gI$	$\frac{1}{4} gi$
Eggs	$\frac{1}{4} GI$	GGII	GgIi	GgIi
	$\frac{1}{4} gi$	GgIi	ggII	ggIi
	$\frac{1}{4} gI$	GgIi	GgIi	ggIi
	$\frac{1}{4} gi$	GgIi	GgIi	ggi

9 green-inflated : 3 green-constricted
3 yellow-inflated : 1 yellow-constricted

3. Parental cross is $AAC^R C^R \times aaC^W C^W$. F_1 genotype is $AaC^R C^W$, phenotype is all axial-pink. F_2 genotypes are 1 $AAC^R C^R$: 2 $AAC^R C^W$: 1 $AAC^W C^W$: 2 $AaC^R C^R$: 4 $AaC^R C^W$: 2 $AaC^W C^W$: 1 $aaC^R C^R$: 2 $aaC^R C^W$: 1 $aaC^W C^W$. F_2 phenotypes are 3 axial-red : 6 axial-pink : 3 axial-white : 1 terminal-red : 2 terminal-pink : 1 terminal-white. 4. Man $I^A i$; woman $I^B i$; child ii . Genotypes for future children are predicted to be $\frac{1}{4} I^A I^B$, $\frac{1}{4} I^A i$, $\frac{1}{4} I^B i$, $\frac{1}{4} ii$. 5. $\frac{1}{4}$. 6. A cross of $ii \times ii$ would yield offspring with a genotypic ratio of 1 ii : 1 ii (2:2 is an equivalent answer) and a phenotypic ratio of 1 inflated : 1 constricted (2:2 is equivalent).

	Parents	
	I	ii
	Sperm	
	$\frac{1}{2} I$	$\frac{1}{2} i$
Eggs	$\frac{1}{2} I$	II
	$\frac{1}{2} i$	Ii
	$\frac{1}{2} I$	Ii
	$\frac{1}{2} i$	ii

Genotypic ratio 1 II : 1 i
(2:2 is equivalent)

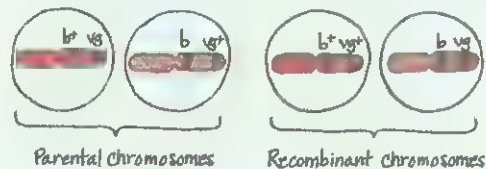
Phenotypic ratio 1 inflated : 1 constricted
(2:2 is equivalent)

7. (a) $\frac{3}{4}$; (b) $\frac{3}{4}$; (c) $\frac{1}{4}$; (d) $\frac{1}{2}$. 8. Albino (b) is a recessive trait; black (B) is dominant. First cross: parents $BB \times bb$, gametes B and b; offspring all Bb (black coat). The black guinea pig in the second cross is a heterozygote. Second cross: parents $Bb \times bb$, gametes $\frac{1}{2} B$ and $\frac{1}{2} b$ (heterozygous parent) and b; offspring $\frac{1}{2} Bb$ and $\frac{1}{2} bb$. 9. (a) $PpLi \times PpLi$, $PpLi \times PpLi$, or $PpLi \times ppLi$; (b) $ppLi \times ppLi$; (c) $PpLi \times$ any of the 9 possible genotypes or $PpLi \times ppLi$; (d) $PpLi \times PpLi$; (e) $PpLi \times PpLi$. 10. (a) $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$; (b) $1 - \frac{1}{16} = \frac{15}{16}$; (c) $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{64}$; (d) $1 - \frac{1}{64} = \frac{63}{64}$. 11. (a) $\frac{1}{2}$; (b) $\frac{1}{2}$; (c) $\frac{1}{2}$; (d) $\frac{1}{2}$. 12. (a) 1; (b) $\frac{1}{2}$; (c) $\frac{1}{2}$; (d) $\frac{1}{2}$. 13. $\frac{1}{4}$. 14. Matings of the original mutant cat with true-breeding noncurl cats will produce both curl and noncurl F_1 offspring if the curl allele is dominant, but only noncurl offspring if the curl allele is recessive. You would obtain some true-breeding offspring homozygous for the curl allele from matings between the F_1 cats resulting from the original curl \times noncurl crosses whether the curl trait is dominant or recessive. You know that cats are true-breeding when curl \times curl matings produce only curl offspring. As it turns out, the allele that causes curled ears is dominant. 15. $\frac{1}{4}$. 16. 25%, or $\frac{1}{4}$, will be cross-eyed; all (100%) of the cross-eyed offspring will also be white. 17. The dominant allele I is epistatic to the P/p locus, and thus the genotypic ratio for the F_2 generation will be 9 I_ P_ (colorless) : 3 I_ pp (colorless) : 3 ii P_ (purple) : 1 ii pp (red). Overall, the phenotypic ratio is 12 colorless : 3 purple : 1 red. 18. Recessive. All affected individuals (Arlene, Tom, Wilma, and Carla) are homozygous recessive aa. George is Aa, since some of his children with Arlene are affected. Sam, Ann, Daniel, and Alan are each Aa, since they are all unaffected children with one affected parent. Michael also is Aa, since he has an affected child (Carla) with his heterozygous wife Ann. Sandra, Tina, and Christopher can each have either the AA or Aa genotype. 19. $\frac{1}{4}$. 20. 9 B_A_ (agouti) : 3 B_aa (black) : 3 bbA_ (white) : 1 bb aa (white). Overall, 9 agouti : 3 black : 4 white.

Chapter 15

Figure Questions

Figure 15.2 The ratio would be 1 yellow-round : 1 green-round : 1 yellow-wrinkled : 1 green-wrinkled. Figure 15.4 About $\frac{1}{4}$ of the F_2 offspring would have red eyes and about $\frac{1}{4}$ would have white eyes. About half of the white-eyed flies would be female and half would be male; similarly, about half of the red-eyed flies would be female and half would be male. Figure 15.7 All the males would be color-blind, and all the females would be carriers. Figure 15.9 The two largest classes would still be the parental-type offspring (offspring with the phenotypes of the true-breeding P generation flies), but now they would be gray-vestigial and black-normal because those were the specific allele combinations in the P generation. Figure 15.10 The two chromosomes below, left, are like the two chromosomes inherited by the F_1 female, one from each P generation fly. They are passed by the F_1 female intact to the offspring and thus could be called "parental" chromosomes. The other two chromosomes result from crossing over during meiosis in the F_1 female. Because they have combinations of alleles not seen in either of the F_1 female's chromosomes, they can be called "recombinant" chromosomes. (Note that in this example, the alleles on the recombinant chromosomes, $b^+ vg^+$ and $b vg$, are the allele combinations that were on the parental chromosomes in the cross shown in figures 15.9 and 15.10. The basis for calling them parental chromosomes is the combination of alleles that was present on the P generation chromosomes.)



Concept Check 15.1

1. The law of segregation relates to the inheritance of alleles for a single character. The law of independent assortment of alleles relates to the inheritance of alleles for two characters. 2. The physical basis for the law of segregation is the separation of homologs in anaphase I. The physical basis for the law of independent assortment is the alternative arrangements of homologous chromosome pairs in metaphase I. 3. To show the mutant phenotype, a male needs to possess only one mutant allele. If this gene had been on a pair of autosomes, two mutant alleles would have had to be present for an individual to show the recessive mutant phenotype, a much less probable situation.

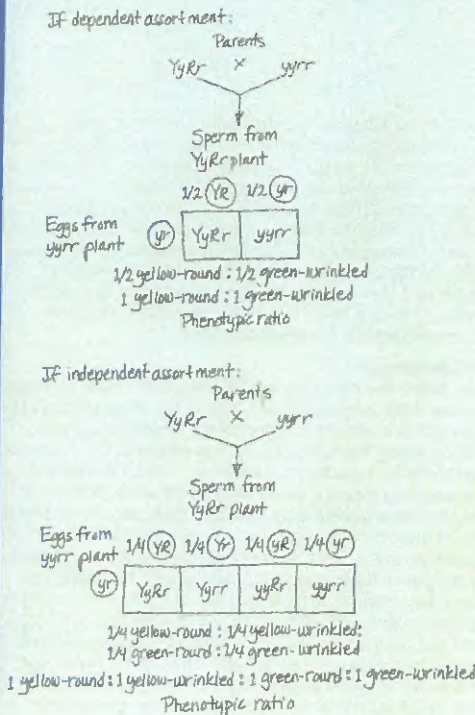
Concept Check 15.2

1. Because the gene for this eye-color character is located on the X chromosome, all female offspring will be red-eyed and heterozygous ($X^W X^w$); all male offspring will inherit a Y chromosome from the father and be white-eyed ($X^w Y$). 2. $\frac{1}{4}$ ($\frac{1}{2}$ chance that the child will inherit a Y chromosome from the father and $\frac{1}{2}$ chance that he will inherit the X carrying the disease allele from his mother). If the child is a boy, there is a $\frac{1}{2}$ chance he will have the disease; a female would have zero chance (but $\frac{1}{2}$ chance of being a carrier). 3. With a disorder caused by a dominant allele there is no such thing as a "carrier," since those with the allele have the disorder. Because the allele is dominant, the females lose any "advantage" in having two X chromosomes, since one disorder-associated allele is sufficient to result in the disorder. All fathers who have the dominant allele will pass it along to all their daughters, who will also have the disorder. A mother who has the allele (and thus the disorder) will pass it to half of her sons and half of her daughters.

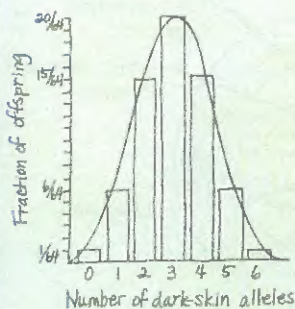
Concept Check 15.3

1. Crossing over during meiosis I in the heterozygous parent produces some gametes with recombinant genotypes for the two genes. Offspring with a recombi-

Figure 14.8



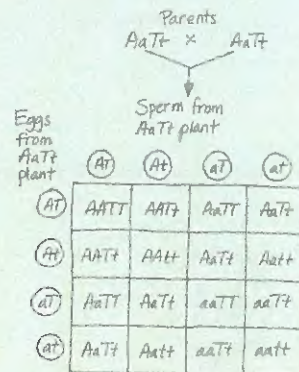
Yes, this cross would also have allowed Mendel to make different predictions for the two hypotheses, thereby allowing him to distinguish the correct one. **Figure 14.10** Your classmate would probably point out that the F_1 generation hybrids show an intermediate phenotype between those of the homozygous parents, which supports the blending hypothesis. You could respond that crossing the F_1 hybrids results in the reappearance of the white phenotype, rather than identical pink offspring, which fails to support the idea of traits blending during inheritance. **Figure 14.11** Both the I^A and I^B alleles are dominant to the i allele, which results in no attached carbohydrate. The I^A and I^B alleles are codominant; both are expressed in the phenotype of $I^A I^B$ heterozygotes, who have type AB blood. **Figure 14.13**



The majority of individuals have intermediate phenotypes (skin color in the middle range), while fewer individuals have phenotypes at either end (very dark or very light skin). (As you may know, this is called a "bell curve" and represents a "normal distribution.") **Figure 14.16** In the Punnett square, two of the three individuals with normal coloration are carriers, so the probability is $\frac{2}{3}$. (Note that you must take into account everything you know when you calculate probability: You know she is not aa , so there are only three possible genotypes to consider.) **Figure 14.18** If one parent tests negative for the recessive allele, then the probability is zero that the offspring will have the disease and $\frac{1}{2}$ that the offspring will be a carrier. If the first child is a carrier, the probability of the next child being a carrier is still $\frac{1}{2}$ because the two births are independent events.

Concept Check 14.1

1. According to the law of independent assortment, 25 plants ($\frac{1}{4}$ of the offspring) are predicted to be $aatt$, or recessive for both characters. The actual result is likely to differ slightly from this value.



2. The plant could make eight different gametes ($YRI, YRi, YrI, Yr i, yRI, yRi, y rI, y r i$). To fit all the possible gametes in a self-pollination, a Punnett square would need 8 rows and 8 columns. It would have spaces for the 64 possible unions of gametes in the offspring. 3. Self-pollination is sexual reproduction because meiosis is involved in forming gametes, which unite during fertilization. As a result, the offspring in self-pollination are genetically different from the parent. (As mentioned in the footnote on p. 309, we have simplified the explanation in referring to the single pea plant as a parent. Technically, the gametophytes in the flower are the two "parents.")

Concept Check 14.2

1. $\frac{1}{2}$ homozygous dominant (AA), 0 homozygous recessive (aa), and $\frac{1}{2}$ heterozygous (Aa) 2. $\frac{1}{2} BBDD; \frac{1}{4} BbDD; \frac{1}{4} BBdd; \frac{1}{4} BbDd$ 3. The genotypes that fulfill this condition are $ppyyIi, ppYyIi, PpyyIi, ppYYIi$, and $ppyyII$. Use the multiplication rule to find the probability of getting each genotype, and then use the addition rule to find the overall probability of meeting the conditions of this problem:

$$\begin{aligned}
 ppyyIi & \frac{1}{2}(\text{probability of } pp) \times \frac{1}{4}(yy) \times \frac{1}{2}(Ii) = \frac{1}{16} \\
 ppYyIi & \frac{1}{2}(pp) \times \frac{1}{2}(Yy) \times \frac{1}{2}(Ii) = \frac{1}{16} \\
 PpyyIi & \frac{1}{2}(Pp) \times \frac{1}{4}(yy) \times \frac{1}{2}(Ii) = \frac{1}{16} \\
 ppYYIi & \frac{1}{2}(pp) \times \frac{1}{4}(YY) \times \frac{1}{2}(Ii) = \frac{1}{16} \\
 PpyyII & \frac{1}{2}(Pp) \times \frac{1}{4}(yy) \times \frac{1}{2}(II) = \frac{1}{16} \\
 \hline
 \text{Fraction predicted to have at least} & = \frac{5}{16} \text{ or } \frac{3}{8} \\
 \text{two recessive traits} &
 \end{aligned}$$

Concept Check 14.3

1. Incomplete dominance describes the relationship between two alleles of a single gene, whereas epistasis relates to the genetic relationship between two genes (and the respective alleles of each). 2. Half of the children would be expected to have type A blood and half type B blood. 3. The black and white alleles are incompletely dominant, with heterozygotes being gray in color. A cross between a gray rooster and a black hen should yield approximately equal numbers of gray and black offspring.

Concept Check 14.4

1. $\frac{1}{4}$ (Since cystic fibrosis is caused by a recessive allele, Beth and Tom's siblings who have CF must be homozygous recessive. Therefore, each parent must be a carrier of the recessive allele. Since neither Beth nor Tom has CF, this means they each have a $\frac{1}{2}$ chance of being a carrier. If they are both carriers, there is a $\frac{1}{4}$ chance that they will have a child with CF. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$; 0 (Both Beth and Tom would have to be carriers to produce a child with the disease.) 2. In normal hemoglobin, the sixth amino acid is glutamic acid (Glu), which is acidic (has a negative charge on its side chain). In sickle-cell hemoglobin, Glu is replaced by valine (Val), which is a nonpolar amino acid, very different from Glu. The primary structure of a protein (its amino acid sequence) ultimately determines the shape of the protein and thus its function. The substitution of Val for Glu enables the hemoglobin molecules to interact with each other and form long fibers, leading to the protein's deficient function and the deformation of the red blood cell. 3. Joan's genotype is Dd . Because the allele for polydactyly (D) is dominant to the allele for five digits per appendage (d), the trait is expressed in people with either the DD or Dd genotype. But because Joan's father does not have polydactyly, his genotype must be dd , which means that Joan inherited a d allele from him. Therefore Joan, who does have the trait, must be heterozygous. 4. In the monohybrid cross involving flower color, the ratio is 3.15 purple : 1 white, while in the human family in the pedigree, the ratio in the third generation is 1 free : 1 attached earlobe. The difference is due to the small sample size (two offspring) in the human family. If the second-generation couple in this pedigree were able to have 929 offspring as in the pea plant cross, the ratio would likely be closer to 3:1. (Note that none of the pea plant crosses in Table 14.1 yielded exactly a 3:1 ratio.)

Summary of Key Concepts Questions

14.1 Alternative versions of genes, called alleles, are passed from parent to offspring during sexual reproduction. In a cross between purple- and white-flowered

توجه: برای اینکه دسترسی شما عزیزان به پاسخ سؤالات سخت‌تر شود و با اصطلاحات زبان انگلیسی

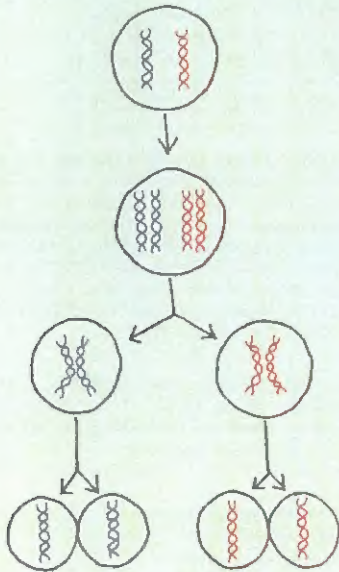
آشنا تر شوید، تصویر تعمیم‌گرفته پاسخ‌ها را ترجمه نکنیم!

با انرژی و موفقیت شما

Chapter 13

Figure Questions

Figure 13.4 The haploid number, n , is 3. A set is always haploid.
Figure 13.7



(A short strand of DNA is shown here for simplicity, but each chromosome or chromatid contains a very long coiled and folded DNA molecule.)

Figure 13.8 If the two cells in Figure 12.7 underwent another round of mitosis, each of the four resulting cells would have six chromosomes, while the four cells resulting from meiosis in Figure 13.8 each have three chromosomes. In mitosis, DNA replication (and thus chromosome duplication) precedes each prophase, ensuring that daughter cells have the same number of chromosomes as the parent cell. In meiosis, in contrast, DNA replication occurs only before prophase I (not prophase II). Thus, in two rounds of mitosis, the chromosomes duplicate twice and divide twice, while in meiosis, the chromosomes duplicate once and divide twice. **Figure 13.9** Yes. Each of the six chromosomes (three per cell) shown in telophase I has one nonrecombinant chromatid and one recombinant chromatid. Therefore, eight possible sets of chromosomes can be generated for the cell on the left and eight for the cell on the right.

Concept Check 13.1

1. Parents pass genes to their offspring; the genes program cells to make specific enzymes and other proteins, whose cumulative action produces an individual's inherited traits. 2. Such organisms reproduce by mitosis, which generates offspring whose genomes are exact copies of the parent's genome (in the absence of mutation). 3. She should clone it. Cross-breeding it with another plant would generate offspring that have additional variation, which she no longer desires now that she has obtained her ideal orchid.

Concept Check 13.2

1. Each of the six chromosomes is duplicated, so each contains two DNA double helices. Therefore, there are 12 DNA molecules in the cell. 2. In meiosis, the chromosome count is reduced from diploid to haploid; the union of two haploid gametes in fertilization restores the diploid chromosome count. 3. The haploid number (n) is 7; the diploid number ($2n$) is 14. 4. This organism has the life cycle shown in Figure 13.6c. Therefore, it must be a fungus or a protist, perhaps an alga.

Concept Check 13.3

1. The chromosomes are similar in that each is composed of two sister chromatids, and the individual chromosomes are positioned similarly at the metaphase plate. The chromosomes differ in that in a mitotically dividing cell, sister chromatids of each chromosome are genetically identical, but in a meiotically dividing cell, sister chromatids are genetically distinct because of crossing over in meiosis I. Moreover, the chromosomes in metaphase of mitosis can be a diploid set or a haploid set, but the chromosomes in metaphase of meiosis II always consist of a haploid set. 2. If crossing over did not occur, the two homologs would not be associated in any way. This might result in incorrect arrangement of homologs during metaphase I and ultimately in formation of gametes with an abnormal number of chromosomes.

Concept Check 13.4

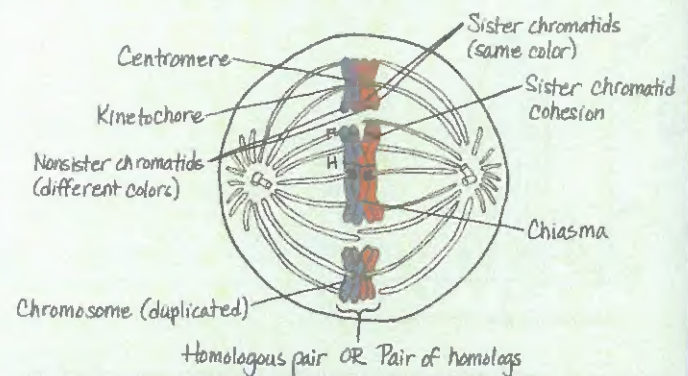
1. Mutations in a gene lead to the different versions (alleles) of that gene. 2. Without crossing over, independent assortment of chromosomes during meiosis I theoretically can generate 2^n possible haploid gametes, and random fertilization can produce $2^n \times 2^n$ possible diploid zygotes. Because the haploid number (n) of grasshoppers is 23 and that of fruit flies is 4, two grasshoppers would be expected to produce a greater variety of zygotes than would two fruit flies. 3. If the segments of the maternal and paternal chromatids that undergo crossing over are genetically identical and thus have the same two alleles for every gene, then the recombinant chromosomes will be genetically equivalent to the parental chromosomes. Crossing over contributes to genetic variation only when it involves the rearrangement of different alleles.

Summary of Key Concepts Questions

13.1 Genes program specific traits, and offspring inherit their genes from each parent, accounting for similarities in their appearance to one or the other parent. Humans reproduce sexually, which ensures new combinations of genes (and thus traits) in the offspring. Consequently, the offspring are not clones of their parents (which would be the case if humans reproduced asexually). **13.2** Animals and plants both reproduce sexually, alternating meiosis with fertilization. Both have haploid gametes that unite to form a diploid zygote, which then goes on to divide mitotically, forming a diploid multicellular organism. In animals, haploid cells become gametes and don't undergo mitosis, while in plants, the haploid cells resulting from meiosis undergo mitosis to form a haploid multicellular organism, the gametophyte. This organism then goes on to generate haploid gametes. (In plants such as trees, the gametophyte is quite reduced in size and not obvious to the casual observer.) **13.3** At the end of meiosis I, the two members of a homologous pair end up in different cells, so they cannot pair up and undergo crossing over. **13.4** First, during independent assortment in metaphase I, each pair of homologous chromosomes lines up independent of each other pair at the metaphase plate, so a daughter cell of meiosis I randomly inherits either a maternal or paternal chromosome. Second, due to crossing over, each chromosome is not exclusively maternal or paternal, but includes regions at the ends of the chromatid from a nonsister chromatid (a chromatid of the other homolog). (The nonsister segment can also be in an internal region of the chromatid if a second crossover occurs beyond the first one before the end of the chromatid.) This provides much additional diversity in the form of new combinations of alleles. Third, random fertilization ensures even more variation, since any sperm of a large number containing many possible genetic combinations can fertilize any egg of a similarly large number of possible combinations.

Test Your Understanding

8. (a)



The chromosomes of one color make up a haploid set.
All red and blue chromosomes together make up a diploid set.

(b) The chromosomes of one color make up a haploid set. (In cases where crossovers have occurred, a haploid set of one color may include segments of chromatids of the other color.) All red and blue chromosomes together make up a diploid set. (c) Metaphase I. This cell must be undergoing meiosis because homologous chromosomes are associated with each other at the metaphase plate; this does not occur in mitosis.

Chapter 14

Figure Questions

Figure 14.3 All offspring would have purple flowers. (The ratio would be one purple to zero white.) The P generation plants are true-breeding, so mating two purple-flowered plants produces the same result as self-pollination: All the offspring have the same trait.

دگرگونش

Evolution



@degar_goonesh



degar.goonesh

Mahsa badiiee

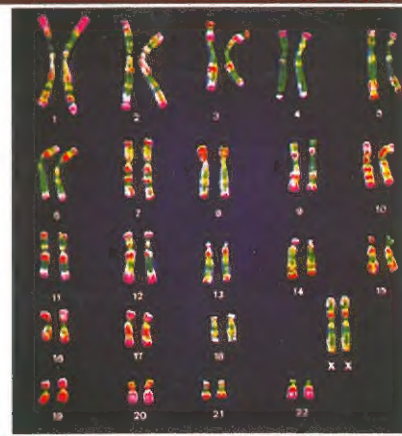
مهسا بدیعی

فرگشت یک فکت علمی است

CAMPBELL BIOLOGY

NINTH EDITION

REECE • URRY • CAIN
WASSERMAN • MINORSKY • JACKSON



ISBN: 978-964-2605-99-6



9 789642 605996

PEARSON

